

**TESIS DOCTORAL**  
**MARTA RECHE FRUTOS**



**INDUCCIÓN DE TOLERANCIA ORAL A LECHE DE  
VACA EN PACIENTES CON ALERGIA A LECHE DE  
VACA IGE MEDIADA.**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID  
2012**

**TESIS DOCTORAL**  
**MARTA RECHE FRUTOS**



**INDUCCIÓN DE TOLERANCIA ORAL A LECHE DE  
VACA EN PACIENTES CON ALERGIA A LECHE DE  
VACA IGE MEDIADA.**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID  
2012**

**TESIS DOCTORAL**

**INDUCCIÓN DE TOLERANCIA ORAL A LECHE DE  
VACA EN PACIENTES CON ALERGIA A LECHE DE  
VACA IGE MEDIADA**

**MARTA RECHE FRUTOS**  
**Aspirante al grado de Doctor**  
**por la Universidad Autónoma de Madrid**

**DIRECTORES**

**Dra. Cristina Pascual Marcos**

**Dr. Francisco Arnalich Fernández**

**VºBº DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO**

**Dr. José Mª Peña Sánchez de Rivera**

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero manifestar mi agradecimiento a la Dra. Pascual y al Dr. Arnalich, por su estímulo, dirección y críticas, sin las cuales no hubiera sido posible, la realización de esta memoria.

Al Dr. Martín-Esteban por su ayuda constante, y su dedicación altruista desde el inicio, hasta la finalización de este trabajo.

Quiero mostrar mi gratitud y agradecimiento al Servicio de Alergia del Hospital Universitario La Paz, y de forma especial, a la Dra. Fiandor por su ayuda y amistad.

Finalmente quiero dedicarle este estudio, con toda mi admiración y mi cariño, a la Dra. Gloria Frutos, mi madre.

# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. La leche de vaca: valor nutricional y consumo.....	1
1.1.1. La leche en la alimentación del niño.....	1
1.1.2. Química de la leche de vaca.....	3
1.1.2.1 Propiedades físico-químicas, estructura y componentes de la leche.....	3
1.1.2.2 Procesado de la leche.....	11
1.1.2.3 Tipos de leche y derivados lácteos.....	13
1.1.3. Valor nutricional de la leche de vaca.....	14
1.1.4. Consumo de leche de vaca y derivados.....	15
1.2. Inmunidad intestinal y mecanismos de tolerancia inmunológica.....	17
1.2.1. Inmunidad del tracto gastrointestinal. Procesamiento de antígenos.....	17
1.2.2. Mecanismos de inducción de Tolerancia.....	20
1.2.3. Inmunopatología de la alergia alimentaria.....	22
1.3. Alergia a leche de vaca.....	23
1.3.1. Definición.....	23
1.3.2. Alergenos de la leche de vaca.....	25
1.3.3. Epidemiología.....	27
1.3.4. Manifestaciones clínicas de la alergia inmediata, mediada por IgE, a leche de vaca.....	27
1.3.5. Diagnóstico de la alergia a leche de vaca.....	29
1.3.5.1 Historia clínica.....	29
1.3.5.2 Determinación de IgE específica.....	30
1.3.5.2.1 Pruebas cutáneas.....	30
1.3.5.2.2 Pruebas <i>in vitro</i> .....	31
1.3.5.3 Otras pruebas diagnósticas.....	32
1.3.5.4 Pruebas de provocación controlada con el alimento .....	33
1.3.6. Algoritmo diagnóstico en la alergia a leche de vaca.....	34
1.3.7. Pronóstico de la alergia a leche de vaca .....	35
1.3.8. Tratamiento de la alergia a alimentos .....	36
1.3.8.1 Dietas de exclusión .....	36
1.3.8.2 Impacto social de la alergia a leche de vaca .....	37
1.3.8.3 Tratamiento farmacológico.....	38
1.3.8.4 Perspectivas de futuro en el tratamiento de la alergia a leche de vaca.....	38
1.3.8.4.1 Alimentos hipoalergénicos.....	38
1.3.8.4.2 Anticuerpos anti-IgE .....	38
1.3.8.4.3 Inmunomodulación con citocinas .....	38
1.3.8.4.4 Probióticos .....	39

1.3.8.4.5 Hierbas medicinales chinas .....	39
1.3.8.4.6 Inmunoterapia .....	39
1.3.8.4.7 Inducción de tolerancia oral .....	40
1.4. Inducción de tolerancia oral.....	40
1.4.1. Concepto.....	40
1.4.2. Antecedentes históricos.. .....	41
1.4.3. Situación actual del tema.. .....	44
1.4.3.1 Protocolos ITO con grupo control .. .....	44
1.4.3.2 Protocolos ITO con periodo de eliminación de leche tras alcanzar tolerancia .. .....	45
1.4.3.3 ITO con alimentos calentados .. .....	46
1.4.3.4 ITO con mezcla de leches de vaca, oveja y cabra .. .....	46
1.5. Justificación del estudio.....	46
1.6. Objetivos.. .....	47
2. PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS.....	48
2.1. Métodos.....	48
2.1.1. Población a estudio.. .....	48
2.1.1.1 Criterios de inclusión .. .....	48
2.1.1.2 Criterios de exclusión .. .....	49
2.1.2. Protocolos del estudio.....	49
2.1.2.1 Historia clínica .. .....	49
2.1.2.2 Pruebas cutáneas .....	49
2.1.2.3 Pruebas in Vitro .. .....	50
2.1.2.4 Provocación oral abierta (POA) .. .....	50
2.1.2.5 Provocación oral en doble ciego controlada con placebo (PODCCP) .. .....	51
2.1.2.6 Protocolo de Inducción de tolerancia oral (ITO) a leche de vaca .. .....	53
2.2. Diseño del estudio.....	56
2.2.1. Tipo de estudio.....	56
2.2.2. Población objeto.....	56
2.2.2.1 Criterios de Inclusión .. .....	56
2.2.2.2 Criterios de exclusión .. .....	57
2.2.3. Muestra.....	57
2.2.4. Desarrollo del estudio.....	57
2.2.4.1 Datos basales del estudio .....	57
2.2.4.2 Momento inicial del estudio .....	58
2.2.4.3 Protocolo de Inducción de Tolerancia Oral a leche de vaca .. .....	58

2.2.5. Variable dependiente del estudio (variable respuesta) ..	59
2.2.6. Variables independientes (factores).....	60
2.3. Métodos estadísticos.....	60
2.3.1. Estudio descriptivo de las variables cualitativas..	60
2.3.2. Estudio descriptivo de las variables cuantitativas..	61
2.3.3. Comparación de grupos de variables cualitativas respecto a una variable de clasificación.....	61
2.3.4. Comparación de grupos de variables cualitativas respecto a una variable de clasificación.....	62
2.3.5. Árboles de decisión.....	62
3. RESULTADOS ..	66
3.1. Prueba de provocación ..	66
3.1.1. Descripción de las variables cualitativas.....	66
3.1.2. Descripción de las variables cuantitativas..	67
3.2. Variable de clasificación: CodigClin.....	71
3.2.1. Estudio comparativo entre grupos Control y Sintomático en el momento de la provocación ..	71
3.2.1.1. Variables analíticas ..	71
3.2.1.2. Variables clínicas ..	75
3.2.2. Estudio comparativo entre grupos Tolerante/Control y Sintomático en el momento de la reacción inicial de la alergia a leche de vaca ..	77
3.2.2.1. Descripción de los datos basales del total de la muestra ..	77
3.2.2.2. Estudio comparativo entre grupos definidos por la variable CódigoClin en el momento del diagnóstico de alergia a leche de vaca ..	79
3.3. Periodo de inducción a la tolerancia oral (ITO).....	82
3.3.1. Descripción de las variables cualitativas ..	82
3.3.2. Descripción de las variables cuantitativas ..	85
3.3.3. Estudio comparativo entre los grupos definidos por la variable Estado Final, al final del protocolo de Inducción de tolerancia oral ..	88
3.3.3.1. Variables analíticas ..	88
3.3.3.2. Variables clínicas ..	88
3.3.4. Estudio comparativo entre los grupos definidos por la variable Inducción Tipo, al final del protocolo de Inducción de tolerancia oral. ....	92
3.3.4.1. Variables analíticas ..	92
3.3.4.2. Variables clínicas ..	94

3.4. Estudio retrospectivo en los pacientes tras la realización de ITO .....	97
3.4.1. Estudio comparativo entre los grupos definidos por la variable <i>Inducción Tipo</i> , en el momento de la provocación de confirmación .....	97
3.4.1.1. Variables analíticas ..	97
3.4.1.2. Variables clínicas .....	99
3.4.2. Estudio comparativo entre grupos definidos por la variable <i>Inducción_Tipo</i> con respecto a la visita inicial del paciente ..	101
3.5. Árboles de decisión ..	105
4. DISCUSIÓN .....	107
4.1. Tolerancia natural versus tolerancia inducida ..	107
4.2. Eficacia del protocolo de Inducción de tolerancia oral .....	110
4.3. Seguridad del protocolo de Inducción de tolerancia oral .....	112
4.4. Definición de los pacientes idóneos sobre los que realizar una ITO ..	116
4.5. Cumplimiento del protocolo y posibilidad de predecir el éxito del mismo ..	118
4.6. Árboles de Decisión. Una herramienta para el futuro .....	121
5. CONCLUSIONES ..	123
5.1. Tolerancia natural versus persistencia del estado alérgico a leche de vaca ..	123
5.2. Eficacia y seguridad del protocolo de Inducción de tolerancia oral .....	123
5.3. Se han observado diferencias clínico-analíticas evidentes entre los pacientes con ITO complicada y con ITO no complicada ..	123
5.4. Árboles de decisión .....	124
BIBLIOGRAFÍA .....	125

## ANEXOS



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. LA LECHE DE VACA: VALOR NUTRICIONAL Y CONSUMO

### 1.1.1. La leche en la alimentación del niño

La edad infantil es el periodo de la vida crítico para establecer unos hábitos nutricionales óptimos, que permitan conseguir el crecimiento adecuado del niño y evitar enfermedades relacionadas con la dieta. La ingesta de leche ocupa una importancia variable en función de los distintos periodos de la alimentación infantil. Los tres periodos establecidos por el Comité de Nutrición de la Academia Americana de Pediatría y recogidos en los protocolos de la Asociación Española de Pediatría, (2010)

- *Periodo de lactancia.* Comprende los 4-6 primeros meses de vida durante los cuales su alimento debe ser exclusivamente la leche materna, y en su defecto, las fórmulas para lactantes.
- *Periodo transicional.* Integra el segundo semestre de vida, hasta cumplir un año. En él se inicia la diversificación alimentaria o alimentación complementaria, introduciendo alimentos distintos a la leche materna o a la lactancia con fórmula.
- *Periodo de adulto modificado.* Abarca la etapa preescolar y la escolar hasta los 7-8 años de edad. En este periodo el niño va adoptando una alimentación progresivamente más parecida a la de los adultos, pasando gradualmente a una dieta que proporcione un 30% de la energía total en forma de grasa, y de ésta un tercio en forma de grasa saturada. El establecimiento de estos periodos responde a las características propias de cada edad, en cuanto a requerimientos energéticos y maduración funcional, hábitos familiares y culturales.

La superioridad de la leche materna sobre cualquier otro alimento hace que esta leche, deba ser el alimento aconsejado y recomendado para el recién nacido sano durante los 4-6 primeros meses de vida, puesto que su composición se adapta a las limitaciones fisiológicas del tubo digestivo, del metabolismo intermediario y de la función renal, aportando además una serie de ventajas nutricionales, inmunológicas, psicológicas y económicas. El inicio de la lactancia debe ser precoz, en las primeras horas del posparto, evitando tomas de suero o biberones, incluso inmediatamente después del parto. Ello favorece el contacto madre-hijo y el primer estímulo para la secreción láctea. El tipo de lactancia materna puede ser a "demanda" o controlada. Parece tener más ventajas la lactancia a demanda, al menos en el primer mes, pero ello puede crear a veces una situación de ansiedad materna creyendo que

el niño no queda satisfecho. Se mantendrá una lactancia materna exclusiva durante los 4-6 meses de vida realizando mensualmente una valoración antropométrica del niño. El contenido energético de la leche humana varía en función de diversos parámetros; algunos autores encontraron diferencias con las fórmulas de hasta un 30%, según la etapa de lactancia.

No obstante las ventajas mencionadas, existen contraindicaciones, en algunos casos severas, para implementar la lactancia materna, tales como: i) madres drogadictas; ii) infección por VIH; iii) galactosemia (Leslie DN; 2003); iv) tuberculosis activa en la madre; v) neoplasias con tratamiento quimioterápico o gravemente afectadas (Helewa M., *et al.*; 2002), vi) lesiones activas por herpes en la mama; vii) pacientes homocigotos de fibrosis quística por la elevada concentración de cloruro sódico en la leche (Di Saint'Agnese PA. *et al.*; 1953), (Gibson LE. *et al.*; 1959). En algunos casos, psicosis graves también pueden contraindicar la lactancia materna.

Cuando no sea posible la alimentación al pecho materno, se alimentará al niño con las llamadas **leches para lactantes o fórmulas de inicio**. Son leches elaboradas a partir de la leche de vaca, sustituyen a la leche materna para los lactantes sanos durante los 4 ó 6 primeros meses de vida y pueden ser utilizadas junto con otros alimentos hasta el año de vida. En ellas se han realizado modificaciones para asemejarlas a la leche materna; se añaden diversos aminoácidos con funciones nutricionales concretas, cuyo contenido en la leche humana es mayor que en la de vaca (taurina y carnitina). No existen recomendaciones específicas sobre la suplementación de taurina o de nucleótidos. A éstos últimos, se les atribuyen efectos beneficiosos para el desarrollo gastrointestinal y el sistema inmune, la microflora intestinal y la absorción de hierro. Las grasas de estas fórmulas deben constituir el 40-55% del aporte calórico total; pueden ser de origen vegetal, animal o mezcla de ambas. El ácido linoleico debe constituir del 3% al 6% de la energía total (entre 500 y 1.200 mg/100 kcal), la relación linoleico/ $\alpha$ -linoleico debe estar entre 5 y 15. La Normativa Europea (Directiva 2006/125/CE de la Comisión, de 5 de diciembre de 2006, relativa a los alimentos infantiles para lactantes y niños de corta edad) limita la cantidad de ácidos láurico y mirístico, y los ácidos grasos trans. Se asume que el recién nacido es capaz de sintetizar ácidos grasos polisaturados de cadena larga araquidónico y docosaexanoico a partir de sus precursores, los ácidos grasos esenciales linoleico y  $\alpha$ -linolénico. En los niños alimentados a pecho estos ácidos grasos están en mayor concentración, por lo que algunos sugieren su incorporación a las leches para lactantes. Aunque la Unión Europea permite su adición y existen patentes registradas (PA/A/1999/08775), no existen recomendaciones específicas. La lactosa debe ser el hidrato de carbono mayoritario, pero pueden incorporarse glucosa y dextrinomaltosa. El contenido de sales minerales es reducido aunque no inferior al contenido

en la leche de mujer. La relación calcio/ fósforo no debe ser inferior a 1,2 ni superior a 2. Puede estar suplementada con hierro, indicándolo en el etiquetado (debiendo contener 1 mg/100 kcal o 0,7 mg/100 ml). Estos preparados deben contener todos los requerimientos de vitaminas y minerales.

Los **preparados de continuación** son fórmulas para la alimentación del lactante a partir de los 4-6 meses de edad, cuando comienza la alimentación complementaria. Son fórmulas menos complejas que las de inicio pues la madurez fisiológica del lactante es mayor y no requiere tantas modificaciones. Las diferencias más importantes son: contenido proteico más elevado sin modificar la relación caseína/lactosuero; posible adición de maltodextrinas, lactosa y almidón. Es mayor el contenido de algunos metales, tales como Na, Cl y K, Ca y P y Fe.

A partir de los 18 meses se puede utilizar leche de vaca en la alimentación del niño. Durante la etapa pre-escolar y escolar es recomendable la ingesta de medio litro de leche de vaca, así como la ingesta de otros productos derivados lácteos como los yogures o el queso, con el objetivo de cubrir las necesidades de calcio de los niños durante esta etapa.

### **1.1.2. Química de la leche de vaca**

#### **1.1.2.1. Propiedades físico-químicas, estructura y componentes de la leche**

La leche es el líquido segregado por las glándulas mamarias de las hembras de los mamíferos. Es el alimento exclusivo del animal recién nacido y contiene todos los nutrientes necesarios para su desarrollo. Desde la antigüedad el hombre ha utilizado como alimento leche de cabra, oveja y vaca. Actualmente se entiende por leche, desde el punto de vista comercial, únicamente a la leche de vaca. La leche de otras especies se denomina comercialmente leche de oveja, de cabra, etc.

#### Características organolépticas

La leche es un líquido opaco, de color blanquecino a blanco amarillento, color que está determinado por la dispersión y absorción de la luz por las gotitas de grasa y las micelas de proteínas. Por eso la leche descremada es blanca. El color amarillo se debe a los carotenos de la fase oleosa y a la riboflavina de la fase acuosa. El sabor es ligeramente dulce y el olor es característicamente inespecífico.

#### Propiedades físicas

La leche de vaca tiene una densidad media de 1,032 g/ml (15°C) y su punto de congelación es de -53°C a -55°C. Contiene una proporción importante de agua (aproximadamente el

87%). El resto constituye el extracto seco que representa 130 g por litro de los cuales 30-45 gramos corresponden a materia grasa.

La leche es una mezcla heterogénea compuesta por un sistema coloidal de tres fases:

- *Solución*: los minerales así como los hidratos de carbono y otros componentes se encuentran disueltos en el agua. Las proteínas globulares (proteínas del lactosuero) están en forma de disolución coloidal.
- *Suspensión*: las sustancias proteicas sólidas se dispersan en el agua, sin disolverse. En el suero lácteo se hallan, en fase dispersa, agregados de proteínas de tamaños diversos, denominadas micelas de caseína, que están formadas principalmente por sales cálcicas de las caseínas. Algunas partículas lipoproteicas también están en suspensión coloidal.
- *Emulsión*: la grasa y agua se mezclan de forma inmiscible. La grasa se encuentra en forma de glóbulos, rodeados por una membrana, que están emulsionados en el suero lácteo. Mediante reposo o centrifugación se descrema: los glóbulos grasos flotan y se separa la crema de la leche desnatada.

#### Propiedades químicas

El pH de la leche fresca es ligeramente ácido (pH comprendido entre 6,6 y 6,8). Otra propiedad química importante es la acidez, o cantidad de ácido láctico, que suele ser de 0,15-0,16% de la leche.

#### Composición

La leche contiene diferentes grupos de nutrientes, los componentes orgánicos (glúcidos, lípidos, proteínas, vitaminas), y los componentes minerales (Ca, Na, K, Mg, Cl). Las sustancias orgánicas constituyen la principal fuente de energía. Estos nutrientes se reparten en elementos constructores, las proteínas, y en compuestos energéticos, los glúcidos y los lípidos.

En la Tabla 1 se muestra la composición (%) de la leche humana y de la leche de diversos animales (Belitz, H.-D., *et al.*, 1992). La composición de la leche varía de forma notable de un animal a otro, la menor cantidad de proteína y la menor cantidad de residuos inorgánicos corresponde a la leche de mujer. En todos los casos el agua 63-87% es el principal componente.

Tabla 1.- Composición (%) de la leche humana y de diversos mamíferos

<b>Especie</b>	<b>Proteína</b>	<b>Caseína</b>	<b>Proteínas del suero.</b>	<b>Especie</b>	<b>Azúcar</b>	<b>Cenizas</b>
Mujer	0.9*	0.4	0.5	7.1	4.5	0.2
Vaca	3.2	2.6	0.6	4.6	3.9	0.7
Oveja	4.6	3.9	0.7	4.8	7.2	0.9
Búfala	3.8	3.2	0.6	4.8	7.4	0.8
Burra	2.0	1.0	1.0	7.4	1.4	0.5
Yegua	2.5	1.3	1.2	6.2	1.9	0.5
Camella	3.6	2.7	0.9	5.0	4.0	0.8
Cabra	3.2	2.6	0.6	4.3	4.5	0.8

\* Aumenta hasta 1,6% a lo largo de la lactancia

La Tabla 2 muestra la composición media de la leche en gramos por litro correspondiente a leche de mujer y a la leche de vaca. Su diferencia más importante está en las proteínas totales (casi tres veces más en la leche de vaca que en la de mujer) y en la mineralización.

Tabla 2.- Análisis químico (g/l) de la leche humana y de leche de vaca

Extracto seco	Materia grasa	Materias nitrogenadas			Lactosa	Materias minerales	Agua
		Total	Caseína	Albúmina			
Mujer							
117	35	12-14	10-12	4-6	65-70	3	905
Vaca							
130	35-40	30-35	27-30	3-4	45-50	8-10	900

Las **sustancias proteicas** de la leche son las más importantes en el aspecto químico. Se clasifican en dos grupos: la caseína que representa el 80% del total, y las proteínas del suero que lo hacen en un 20%. En la Tabla 3 se recopilan las principales proteínas de la leche de vaca, (Belitz, H.-D, *et al.*; 1992).

Tabla 3.- Fracciones proteicas de la leche de vaca, participación en % del contenido total de proteína, peso molecular y contenido en fósforo en %.

Fracción	Variante genética	Porcentaje <sup>a</sup>	PesoM ( $\times 10^{-3}$ )	Fósforo %
<b>Caseína</b>		<b>80</b>	<b>---</b>	<b>0,9</b>
$\alpha_{s1}$ -Caseína	A, B, C, D, E	34	23,6 <sup>f</sup>	1,1
$\alpha_{s2}$ -Caseína	A, B, C, D	8	25,2 <sup>g</sup>	1,4
$\kappa$ -Caseína	A, B	9	19 <sup>h</sup>	0,2
$\beta$ -Caseína	A <sup>1</sup> , A <sup>2</sup> , A <sup>3</sup> , B, C, D, E	25	24	0,6
$\gamma$ -Caseína		4	12-21	0,1
$\gamma_1$ -Caseína	A <sup>1</sup> , A <sup>2</sup> , A <sup>3</sup> , B		20,5	
$\gamma_2$ -Caseína	A <sup>1</sup> /A <sup>2</sup> , A <sup>3</sup> , B		11,8	
$\gamma_3$ -Caseína	A <sup>1</sup> /A <sup>2</sup> /A <sup>3</sup> , B		11,6	
<b>Proteínas del suero</b>		<b>20</b>	<b>---</b>	
$\beta$ -Lactoglobulina	A, B, C, D, E, F, G	9	18,3	
$\alpha$ -Lactalbúmina	A, B, C	4	14,2	
Seroalbúmina	A	1	66,3	
Inmunoglobulinas		2		
IgG <sub>1</sub>			162	
IgG <sub>2</sub>			152	
IgA			400 <sup>c</sup>	
IgM			950 <sup>d</sup>	
FSC(s) <sup>i</sup>			80	
Proteosa-Peptona		4	4-41	

<sup>a</sup> En % del contenido total de proteína; <sup>b</sup> Monómero; <sup>c</sup> Dímero; <sup>d</sup> Pentámero; <sup>f</sup> Var. B; <sup>g</sup> Var. A; <sup>h</sup> Var. A<sup>2</sup>;

<sup>i</sup> Componente secretor libre

Tres proteínas de la leche (caseína, lactalbúmina y lactoglobulina) se conocen desde los estudios del científico alemán Hammarsten en 1877, que asimismo elaboró un procedimiento para separarlas: al acidificar con ácido acético la leche descremada diluida, la caseína flocula y las proteínas del suero permanecen en disolución. Se ponía así de manifiesto una de las propiedades características de la caseína: su insolubilidad en medio débilmente ácido (pH 4,6 y 20°C). En 1936, Pedersen demostró la heterogeneidad de la caseína y en 1939, Mellander separó por electroforesis tres fracciones a las que denominó alfa, beta y gamma.

La composición en aminoácidos de la proteína total, de la caseína y de las proteínas del lactosuero se recoge en la Tabla 4, (Belitz, H.-D., *et al.*; 1992).

Tabla 4.- Aminoácidos componentes (g AA/100g proteína) de la proteína total, caseína y proteínas del suero de la leche de vaca

Aminoácido	Proteína total	Caseína	Proteínas del lactosuero
Alanina	3,7	3,1	5,5
Arginina	3,6	4,1	3,3
Ácido aspártico	8,2	7,0	11,0
Cistina	0,8	0,3	3,0
Ácido glutámico	22,8	23,4	15,5
Glicina	2,2	2,1	3,5
Histidina	2,8	3,0	2,4
Isoleucina	6,2	5,7	7,0
Leucina	10,4	10,5	11,8
Lisina	8,3	8,2	9,6
Metionina	2,9	3,0	2,4
Fenilalanina	5,3	5,1	4,2
Prolina	10,2	12,0	4,4
Serina	5,8	5,5	5,5
Treonina	4,8	4,4	8,5
Triptófano	1,5	1,5	2,1
Tirosina	5,4	6,1	4,2
Valina	6,8	7,0	7,5

La caseína es cuantitativamente la fracción más importante. Los componentes principales de las proteínas del suero son las  $\beta$ -lactoglobulinas A y B y la  $\alpha$ -lactalbúmina. El resto de componentes nitrogenados que no se recogen en la Tabla 4, por ejemplo diversas enzimas de la leche, están en cantidades mucho menores.

La fracción caseínica de la leche ha sido ampliamente investigada. Las caseínas están formadas por cadenas peptídicas de hasta 209 aminoácidos (caseinas- $\beta$ ). Se conocen las secuencias aminoacídicas de las diferentes variantes genéticas, sus estructuras y las propiedades características diferenciales de cada una de ellas, por ejemplo, la caseína  $\alpha_{s1}$  forma sales insolubles en presencia de  $\text{Ca}^{2+}$  debido a los residuos acusadamente apolares, responsables de la tendencia a la asociación, que en algunos casos se ve limitada por la

repulsión de los grupos fosfatos. De especial interés son los estudios sobre formación de micelas. Se han propuestos diversos modelos de micelas a nivel molecular. En la leche no se encuentran como monómeros (caseína soluble), sino que se agregan formando complejos y micelas de caseína.

En la Figura 1 se puede observar el esquema de una micela de Caseína (Ferrandini E., *et al.*; 2006).

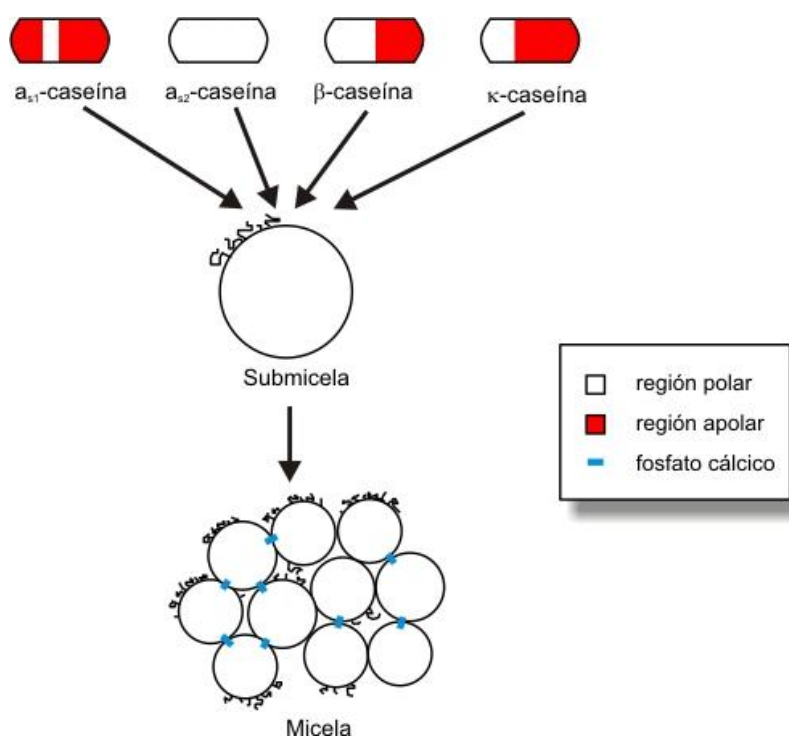


Figura 1.- Modelo esquemático de una micela de caseína

La micela de caseína constituye un sistema coloidal muy estable en la leche. Este hecho tiene importantes implicaciones prácticas relacionadas con la formación de los geles de caseína, así como con la estabilidad de los productos lácteos durante su tratamiento térmico, concentración y almacenamiento.

En la Figura 2 se muestra la estructura tridimensional de las proteínas lácticas  $\beta$ -lactoglobulina y caseína. El tamaño y la estructura 3D son el resultado del esqueleto estructural y de los grupos funcionales sustitutivos. La conformación 3D de las moléculas determina sus interacciones y su función; por ejemplo en la unión de un sustrato al centro activo de una enzima, las moléculas deben encajar exactamente de forma complementaria para que se produzca la acción biológica. En la Figura 3 se presenta la estructura 3D de la



$\alpha_{s1}$ -caseína de la leche, mostrando los centros reactivos. El estudio de la estructura 3D se realiza principalmente por métodos físicos: difracción de rayos X resonancia magnética nuclear. En los últimos años se han modelado muchas proteínas mediante métodos teóricos que determinan, de forma aproximada, la estructura 3D de biomoléculas. El modelaje molecular es la alternativa sugerida cuando por motivos de purificación, solubilidad, cristalización u otros, la proteína no puede ser resuelta aplicando los métodos experimentales.

El conocimiento de la estructura 3D detallada de una molécula es útil porque puede proporcionar indicios sobre los mecanismos de las reacciones en las que la molécula participa. Los datos sobre las estructuras 3D de macromoléculas proteicas se encuentran disponibles en la base de datos de proteínas (Protein Data Bank 3D Browser: (<http://www.rcsb.org/pdb/>) .

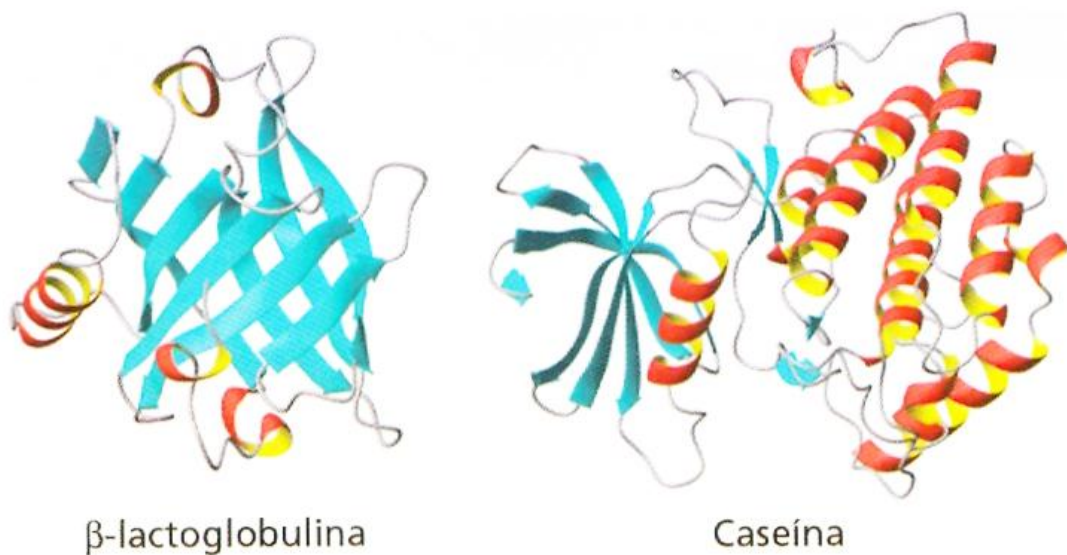


Figura 2.- Estructura tridimensional de proteínas lácticas, (según Wal JM, 2004)

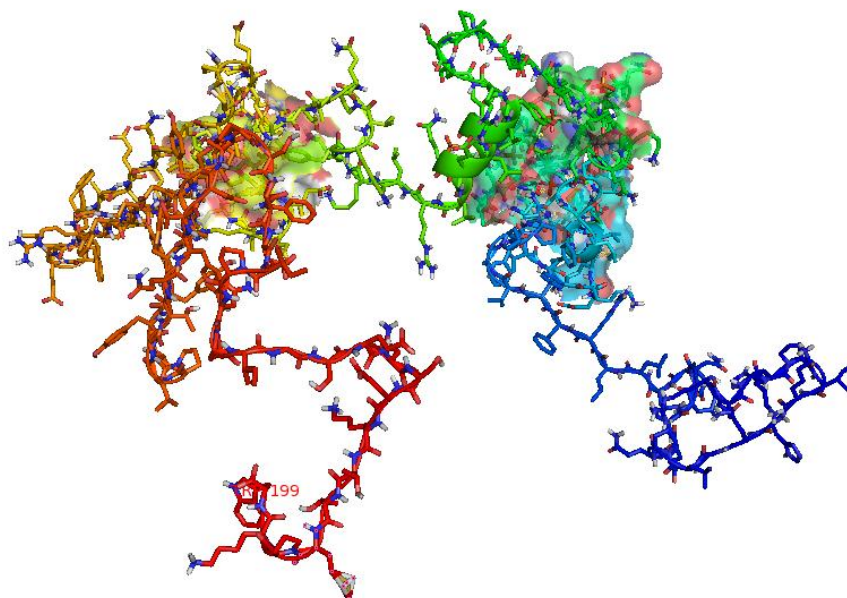


Figura 3.- Estructura tridimensional de la  $\alpha$ 1-caseína de la leche de vaca (según Wal JM, 2004)

Otros componentes de la leche son los **carbohidratos**, el principal es la  $\alpha$ -lactosa (4-O- $\beta$ -D-galactopiranosil-D-glucopirasona), que supone entre 4 y 6%. La forma más estable de la lactosa es la  $\alpha$ -lactosa monohidratada,  $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$ . Por desecación rápida de una disolución de lactosa, por ejemplo en la obtención de leche en polvo, se obtiene una mezcla equilibrada y amorfa de  $\alpha$  y  $\beta$  lactosa.

En la Tabla 5 se muestra la **fracción lipídica** de la leche.

Tabla 5.- Composición lipídica de la leche y participación en porcentaje (%) en los lípidos totales

Fracción lipídica	Participación (%)
Triacilgliceroles	95 - 96
Diacilgliceroles	1,3 - 1,6
Monoacilgliceroles	0,02 - 0,4
Cetoacidogliceroles	0,9 - 1,3
Hidroxiacidogliceroles	0,6 - 0,8
Ácidos grasos libres	0,1 - 0,4
Fosfolípidos	0,8 - 1,0
Esfingolípidos	0,06
Esteroles	0,2 - 0,4

Como se observa en esta tabla, la grasa láctea esta compuesta en un 95-96% de triacilgliceroles. Los fosfolípidos y los esteroides, principalmente colesterol, se encuentran en cantidades pequeñas. La leche es el alimento que tiene la composición lipídica más compleja, (Gresti, *et al.*; 1993); se han identificado un número elevado de ácidos grasos, tanto saturados de cadena lineal o ramificada como insaturados, los porcentajes mayores corresponden al ácido oleico (25,50% en peso), al ácido palmítico (23,80% en peso), y al ácido mirístico (8,94 % en peso). El contenido graso de la dieta depende de la nutrición (Jensen *et al.*; 1991).

Otros componentes de la leche son los ácidos grasos, el más importante el ácido cítrico (1,8 g/l) se degrada en la leche sin tratar. Los ácidos láctico y acético son productos de la degradación de la lactosa. El ácido erótico es característico de la leche por lo que se utiliza, junto con la creatinina total y el ácido úrico como indicadores para determinar la porción láctea de los alimentos. Los procesos de biohidrogenación transforman los ácidos grasos insaturados en ácidos grasos saturados. En este caso, se forma toda una serie de productos intermedios trans, entre ellos ácido ruménico, en pequeñas cantidades, y sobre todo ácido vaccénico (t11-18:1), el intermediario trans más importante desde el punto de vista cuantitativo. Estos ácidos grasos trans se encuentran en los productos de los rumiantes, sobre todo en la leche, los derivados lácteos y la carne. El ácido vaccénico es el más abundante y representa un 2-5% de los ácidos grasos totales de la leche, dependiendo de la estación del año; hay más durante la primavera y el verano, cuando las vacas están en el pasto.

La leche contiene minerales, todas las vitaminas en cantidades diversas y una gran cantidad de enzimas con diferente sensibilidad térmica, lo que permite predecir el tratamiento térmico al que ha sido sometida la leche, las vitaminas liposolubles se separan con la nata; las liposolubles permanecen con la leche descremada o el suero. En la leche se encuentran hidrolasas (amilasas, lipasas, esterasas, proteinasas y fosfatas) inhibidores de proteinasas y oxidoreductasas.

#### **1.1.2.2. Procesado de la leche**

Sólo una pequeña fracción de la leche que se produce llega al consumidor. La mayor parte, sufre un tratamiento que consta de varias partes. Como consecuencia de las manipulaciones durante el procesado cambia la composición de la leche comercial.

Primeramente la leche es conducida en camiones cisterna para su limpieza a través de un desgasificador hasta un clarificador. Tras la limpieza la segunda fase es la separación de la nata. La siguiente fase, es el tratamiento térmico. El objetivo del calentamiento es la

prolongación de la vida útil y la eliminación de microorganismos patógenos. Los procedimientos térmicos se realizan por los procedimientos siguientes:

- Pasteurización: calentamiento alto (85°C, 2-3 s), calentamiento corto en cambiadores de placas (72°-75°C, 15-30 s), así como calentamiento largo (62-65°C, 30-32 min).
- Calentamiento ultralato (UHT): calentamiento indirecto (136-138°C, 5-8 s) en placas, y el calentamiento directo (140-145°C, 2-4 s) por inyección de vapor seguido de envasado aséptico.
- Proceso *bactotherm*: combinación de esterilización por centrifugación en bactófugas (65-70°C) y calentamiento por UHT del sedimento separado 2-3% de la leche, con recombinación subsiguiente. Esterilización: 107-115°C/ 20-40 min o 120-130°C, 8-12 min en autoclave una vez envasada.

Tras esta fase se realiza la homogenización de la leche de vaca. Es la estabilización de la emulsión láctea por disminución del tamaño de los glóbulos de grasa. En el esquema de Belitz, H. (1992), mostrado en la Figura 4 se pueden observar dichas fases del tratamiento de la leche.

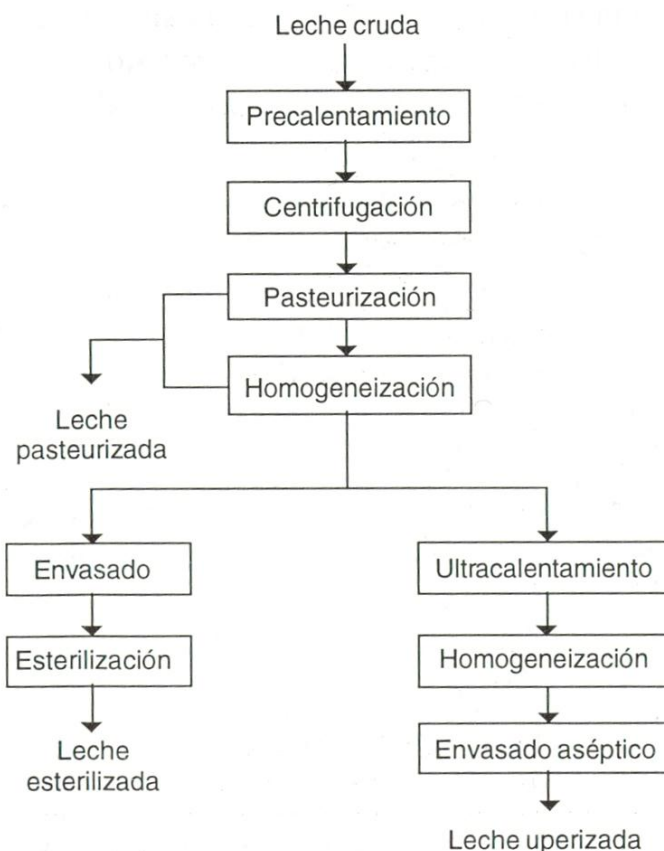


Figura 4.- Tratamiento al que se somete leche cruda

### 1.1.2.3. Tipos de leche y derivados lácteos

La presentación de la leche en el mercado es muy variada, principalmente para atender a las preferencias de los consumidores. Los productos lácteos están clasificados en las siguientes categorías, que deben cumplir unos requisitos dependientes de la normativa de cada país:

- ◆ Leche cruda: debe responder a altos índices de higiene.
- ◆ Leche entera: tiene un contenido graso que se ajusta a un estándar.
- ◆ Leche deslactosada: la lactosa se transforma en glucosa y galactosa para aumentar su digestibilidad
- ◆ Leche semidescremada: con un contenido en grasa entre el 1.5-1.8%.
- ◆ Leche desnatada: con un contenido en grasa inferior al 0.3%.
- ◆ Leche ácida: se obtiene por fermentación de la leche, que acontece bien por acidificación espontánea por bacterias formadoras de ácido láctico o tras la adición de micro-organismos mesófilos como el *Lactococcus lactis subsp. Lactis*, entre otros, a la leche calentada a 20° (Valbuena E., *et al.*; 2008)
- ◆ Yogurt: los cultivos de yogurt constan de bacterias acidolácticas termófilas simbióticas (*Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*). Se incuban a 42-45°C tras la adición de 1.5-3% de cultivo durante unas 3 horas.
- ◆ Nata: la leche se descrema casi en su totalidad, mediante desnatadoras en proceso hermético, autolimpiable o hermético/autolimpiable. Los productos a base de crema se estandarizan a continuación volviendo a mezclar: crema para el café 10% de contenido grasos mínimos, nata para batir 30%, nata para hacer mantequilla 25-82%.
- ◆ Mantequilla: es la emulsión de agua en nata que se forma por inversión de fase cuando se bate la nata. La mantequilla contiene un 81-85% de grasa, 14-16% de agua y 0.5-2% de sustancia seca magra.
- ◆ Leche condensada: se obtiene por eliminación parcial del agua y en ocasiones mediante adición de sacarosa. La fabricación se realiza a partir de leche que previamente se calienta a 85-100° C durante 10-25 min. para precipitar la albúmina, matar los gérmenes y evitar el peligro del posterior incremento de la viscosidad, y finalmente se concentra durante 15-25 min. a 40-80° C en evaporadores a vacío en operación continua. Posteriormente se homogeniza y se esteriliza en autoclave.
- ◆ Helado: es una masa congelada a base de leche, productos lácteos, azúcar, grasa vegetal, ovo-productos, frutas, café, cacao, colorantes y sustancias aromáticas. Para

fabricar helados, se congela una mezcla de los componentes, después de su pasteurización a altas temperatura durante un tiempo corto (80-85° C, 20-30 s), homogenización a alta presión (150-200 bar) y refrigeración a unos 5° C, a temperaturas de hasta -10° C inyectando aire, endureciendo el producto finalmente a temperaturas de -15 a -25° C.

- ♦ Queso: el queso se obtiene por coagulación de la leche, seguida de separación del suero y posterior maduración con ayuda de microorganismos especiales. En todo el mundo existen más de 2000 tipos de quesos diferentes.
- ♦ Productos lácteos en polvo: la leche desnatada en polvo, y la leche entera en polvo se emplean para reconstituir la leche en países que carecen de industria láctea, o son productos intermediarios en la preparación de leches chocolateadas o leches maternizadas. El principal procedimiento de secado es la pulverización.

### 1.1.3. Valor nutricional de la leche de vaca

Desde el punto de vista nutricional la leche presenta una amplia gama de nutrientes (de los que sólo el hierro está a niveles deficitarios) y un alto aporte nutricional en relación con el contenido en calorías; hay buen balance entre los constituyentes mayoritarios: grasa, proteínas y carbohidratos. Los lácteos derivados pueden cubrir tanto diferentes hábitos de consumo como muy distintos usos de interés nutricional. No obstante, es necesario tener en cuenta que la leche y sus subproductos son alimentos perecederos por lo que son necesarios altos estándares de calidad a lo largo de todo el procesado de la leche para alcanzar o mantener la confianza del consumidor. El contenido en nutrientes de la leche materna ha sido considerado como modelo para elaborar las recomendaciones nutricionales admitidas (RDA) para el lactante. En la Tabla 6 se recogen las recomendaciones nutricionales propuestas en el documento 'Nutrición del lactante' de la Clínica Universitaria de Navarra, (Azcona C, 2011) insertado en: <http://www.cun.es/area-salud/salud/nutricion-salud/nutricion-lactante>.

Tabla 6.- Recomendaciones nutricionales para la leche de lactantes

Energía kcal./kg./día	Proteínas g/kg./día	Lípidos g/kg./día	CHO g/kg./día	Agua ml/kg./día	Minerales y Vitaminas
90-140	2-2,2	3,5-6	8-12	1-1,5	(*)

(\*) Recomendaciones Dietéticas según la ley del año 1989, resolución 83.DA 89/1 RE 83

Otras fuentes, como el Boletín editado por la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León, muestra las características nutricionales de la leche de vaca y de la leche humana, así como los requisitos que deben cumplir las fórmulas para lactantes en cuanto a necesidades energéticas, proteicas, de hidratos de carbono y otros componentes, como se puede observar en la tabla 7, (Goicochea E. *et al.*; 2009).

Tabla 7.- Aspectos nutricionales de la leche humana, leche de vaca y leche para lactantes

	Leche humana	Leche vaca	Leche lactantes
Energía, (kcal)	62-70	68	75
Proteínas, (g)	0,9-1	3.5	1,2-2,04
Caseína/seroproteínas	40/60	82/18	40/60
Grasas, (g)	3,8	3,7	2,72-4,42
Ac. Linoléico, (g)	0,38	0,06	0,2-0,82
Hidratos de carbono	7,1	6,1	4,8-9,5
Lactosa, (g)	6,5	5,0	Más de 2,38
Sodio mg	16	95	13,6-41
Potasio mg	53	89	41-98,6
Calcio mg	29-34	120	Mas de 34
Fósforo mg	14	92	17-61
Hierro mg	0,05-0,1	0,05	0,34-1

#### 1.1.4. Consumo de leche de vaca y derivados

Desde 1987, el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, a través de la Dirección General de Industria Agroalimentaria y Alimentación, tiene como uno de sus objetivos el estudio del consumo alimentario en hogares y en establecimientos de restauración comercial y social en España, basado en encuestas efectuadas entre los consumidores y los responsables de compras de dichos establecimientos. En la actualidad el Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente fija las líneas directrices en materia de ordenación y fomento de las industrias alimentarias y en materia de política de calidad de los alimentos. El Panel de consumo alimentario presenta una serie de páginas en las que se muestran diversos aspectos del Análisis del Consumo, esto es, Metodología, Series Anuales, Últimos Datos, Resumen Anual de la Alimentación, Valoración de la dieta, Base de Datos de Consumo en Hogares, Hostelería y Restauración.

En la Figura 5 se muestra a modo de ejemplo el consumo correspondiente al año móvil Julio'08-Junio'09. Se observa que la leche y los derivados lácteos son productos que se

consumen mucho, el grupo formado por estos alimentos supone un 16,1% del consumo total, únicamente superado por el grupo de bebidas no alcohólicas 18,4%.

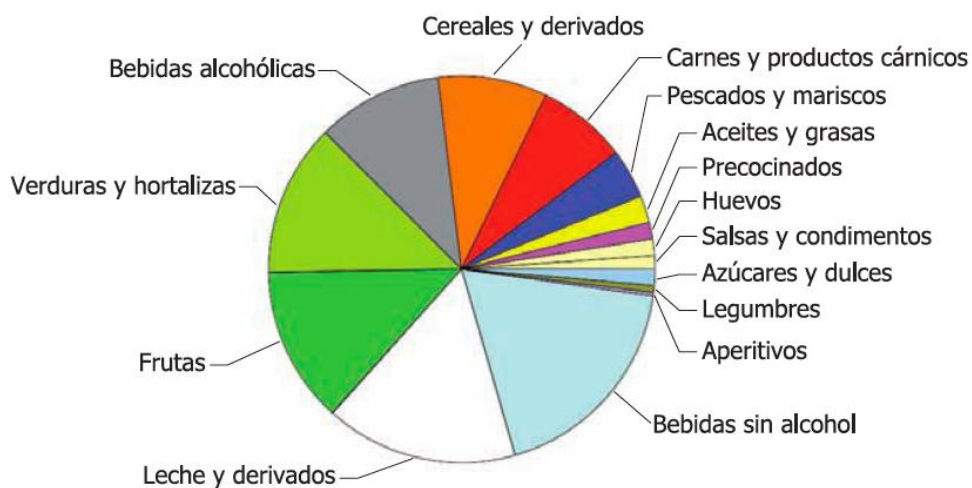


Figura 5.- Diagrama de sectores del consumo realizado en España. Julio'08-Junio'09

En la Tabla 8 se recoge información el consumo de distintos tipos de leche líquida, en la Comunidad de Madrid durante el año 2009.



Tabla 8.- Datos de consumo de leche líquida en la Comunidad de Madrid durante el año 2009

Producto	Volumen (miles de kg)	Valor (miles de €)	Precio medio kg	Consumo per capita	Gasto per capita
Total leche líquida	445.279,33	323.806,21	0,73	78,86	57,36
Leche pasteurizada	13.296,24	11.642,78	0,88	2,35	2,07
Leche esterilizada	431.902,27	312.106,16	0,72	76,51	55,27
Leche cruda	80,81	57,28	0,71	0,01	0
Leche envasada	445.198,76	323.749,08	0,73	78,85	57,35
Leche entera	151.002,03	108.099,20	0,72	26,75	19,16
Leche desnatada	113.757,84	87.336,77	0,77	20,15	15,48
Leche semidesnatada	180.438,89	128.313,11	0,71	31,98	22,74
Leche enriquecida	95.509,56	90.784,30	0,95	16,91	16,09
Leche enriquecida con calcio	49.434,85	44.708,16	0,90	8,75	7,91
Leche enriquecida con vitaminas	36.976,00	34.799,00	0,94	6,56	6,16
Leche enriquecida con otros aditivos	9.098,74	11.277,14	1,24	1,61	1,99

## 1.2. INMUNIDAD INTESTINAL Y MECANISMOS DE TOLERANCIA INMUNOLÓGICA

### 1.2.1. Inmunidad del tracto gastrointestinal. Procesamiento de antígenos

En condiciones normales, el sistema inmunitario tolera los alimentos, y al mismo tiempo, es capaz de reaccionar de forma eficaz frente a agentes potencialmente patógenos. De forma anómala, el sistema inmune de algunos individuos reacciona de forma distinta frente a antígenos (Ag) de alimentos, bien sea por ingesta, inhalación o contacto, y da lugar a lo que se denomina alergia alimentaria.

La respuesta alérgica alimentaria requiere un estímulo antigénico, una carga genética adecuada y un ambiente determinado. El tracto gastrointestinal es el mayor órgano linfoide del organismo. Es rico en linfocitos B, T, células dendríticas y macrófagos. La alergia alimentaria es común en los dos primeros años de vida, coincidiendo con la etapa en la que existe una inmadurez de la barrera intestinal, (Sampson HA. 1999; 2001). La barrera inespecífica la componen el ácido gástrico, el moco, las enzimas digestivas y el peristaltismo. La barrera inmunológica específica la constituyen la IgA e IgM secretoras.

La dieta diaria aporta entre 70 y 100 g de proteínas. Estas proteínas son asimiladas de forma eficiente, tras la acción gástrica, pancreática y de las proteasas del borde en cepillo intestinal, dando lugar a una mezcla de aminoácidos, dipéptidos, tripéptidos, que son absorbidos por las células intestinales. Así las proteínas ingeridas sufren degradación y destrucción de sus epítomos inmunogénicos. Sin embargo, los productos de la proteólisis y aquellas proteínas que hayan quedado intactas, van a ser reconocidas por las células del sistema inmunitario, dando lugar a tolerancia en la respuesta normal, y a alergia cuando se produce una respuesta de hipersensibilidad.

Los linfocitos intestinales están organizados en tres compartimentos:

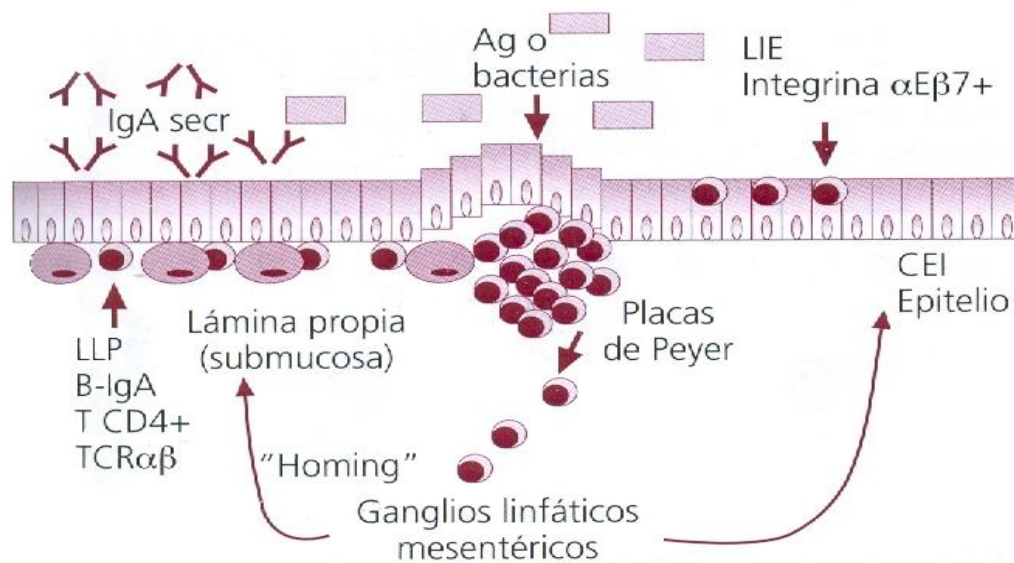
- ◆ los folículos linfoides que forman las placas de Peyer (PP), el apéndice y los nódulos solitarios
- ◆ los linfocitos intraepiteliales,
- ◆ los linfocitos de la lámina propia.

Los elementos importantes del sistema inmune intestinal son las placas de Peyer, las células M, que son células epiteliales modificadas del epitelio intestinal, y solo de zonas que recubren nódulos linfoides, las células presentadoras de Ag (macrófagos y células dendríticas), las células T, otras células productoras de citocinas y las moléculas de clase I y II del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) (Benhamou AH, 2009).

Las placas de Peyer, constituyen la parte más importante del tejido linfoide organizado del sistema inmune, y el principal inductor de la inmunidad de las mucosas. Constituyen un centro compuesto de linfocitos B productores de IgA, rodeado de linfocitos T. Bajo señales apropiadas, las células B migran al ganglio mesentérico, donde maduran a células plasmáticas productoras de IgA (Roux MA *et al.* 1981).

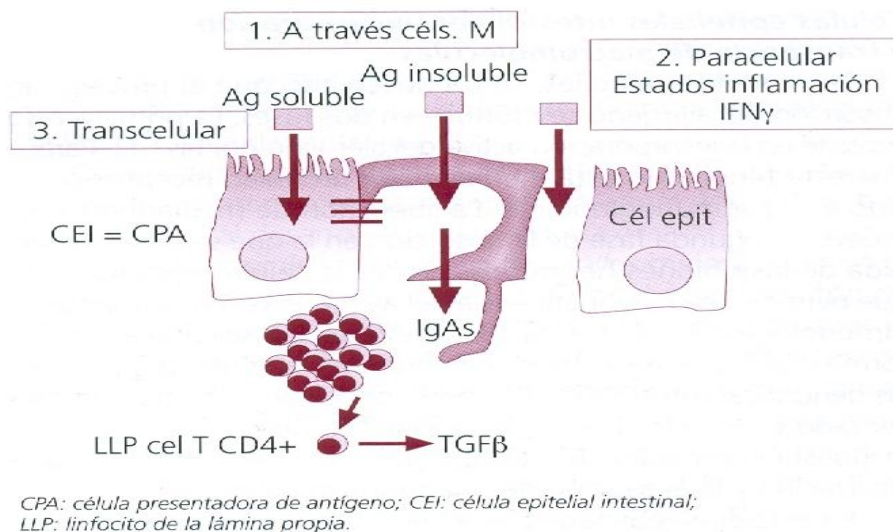
Un epitelio especial asociado al folículo cubre a la placa de Peyer, que contiene células productoras de moco y células M. Las células M transportan los Ag a través de la superficie epitelial mediante fagocitosis, permitiéndoles llegar a la placa de Peyer, (Sicinski P, *et al.*, 1990).

El antígeno es así transportado a la región apical de la placa de Peyer, zona rica en células dendríticas, que capturan el Ag y lo presentan a la zona B de los folículos de la placa de Peyer. Estas células son así estimuladas para producir IgA por influjo del TGF-beta producido por las células T, lo que contribuye a un estado de tolerancia oral (Kraehenbuhl JP, *et al.*, 1992).



CEI: célula epitelial intestinal; LIE: linfocito intraepitelial; LLP: linfocito de la lámina propia.

Figura 6.- Respuesta inmune intestinal.



CPA: célula presentadora de antígeno; CEI: célula epitelial intestinal; LLP: linfocito de la lámina propia.

Figura 7.- Vías de entrada del antígeno en el intestino.

Las células dendríticas son potentes presentadoras de antígeno y se encuentran presentes en la lámina propia, en las placas de Peyer y en los ganglios mesentéricos. Estas células dirigen el balance entre tolerancia y respuesta inmune en el intestino, dirigido por las diferentes citocinas y la expresión de moléculas coestimuladoras.

### 1.2.2. Mecanismos de Inducción de Tolerancia

La tolerancia inmunológica es un fenómeno adquirido en el curso del desarrollo embrionario y de la maduración del organismo. Este fenómeno es tan específico como la respuesta inmune en sí: solo es válido para los antígenos que lo inducen.

El análisis experimental de los fenómenos de tolerancia inmunológica ha demostrado que varios mecanismos, que no son excluyentes unos de otros pueden inducir la tolerancia (McI Mowat A, 2005), (Centner J, et al;1995).

**Eliminación clonal en el timo:** los linfocitos T provenientes de la médula ósea se acondicionan en el timo. La mayor parte de ellos capaces de reconocer antígenos “propios” mueren allí mismo. Es el fenómeno de eliminación clonal, mientras que las cepas alo-reactivas, es decir, capaces de reconocer lo “no propio” sobreviven y colonizan los diferentes órganos linfoides.

**Aborto clonal:** el mecanismo de tolerancia inmunológica debe mantenerse durante toda la vida. Por ello, si un linfocito inmaduro, reconoce un antígeno propio, puede ser parado en su desarrollo y en su proliferación; este fenómeno es conocido como aborto clonal.

**Eliminación clonal:** los linfocitos T necesitan para responder a un antígeno y proliferar, que los péptidos provenientes del antígeno que son reconocidos por los receptores T, les sean presentados por una célula accesoria, que en general es un macrófago. Asimismo, es fundamental que la célula accesoria les suministre señales de co-estimulación. Si por el contrario, el péptido antigénico es presentado y reconocido directamente, sin señales de co-estimulación, el linfocito T es incapaz de reaccionar y se vuelve anérgico.

**Células T supresoras:** los linfocitos T tienen mayor capacidad para volverse tolerantes que los linfocitos B. En la mayor parte de los fenómenos de tolerancia natural adquirida están implicados los linfocitos T.

La tolerancia oral ocurre a través de tres mecanismos que involucran a los linfocitos T de la mucosa intestinal: la anergia clonal de los linfocitos T, la delección clonal de linfocitos T, y la secreción de citocinas inmunosupresoras por parte de los linfocitos (T, Tanchot C; et al 1998).

Las células T reguladoras se generan en las placas de Peyer tras el primer estímulo antigénico, y pueden ser CD8 + o CD4 +, siendo estas últimas, las únicas necesarias para el desarrollo de la tolerancia oral. Las células T CD4 +, se subdividen según su patrón de citocinas, en Th1, que secretan IL-2, INF- $\gamma$  y TNF- $\beta$ , estando involucradas en la inmunidad celular, y el subtipo Th2, secretoras de IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 y están involucradas en la

inmunidad humoral y la producción de anticuerpos. A nivel general, puede afirmarse que las citocinas Th1 suprimen la tolerancia oral, mientras que las citocinas Th2, suprimen la respuesta Th1, y están involucradas en la inducción de la tolerancia oral.

Las citocinas IL-4 e IL-10 promueven la diferenciación de células T vírgenes hacia un fenotipo Th2 y están involucradas en la inducción de tolerancia oral. Mientras que el papel de la IL-4 es mas controvertido y depende del modelo estudiado, con la IL-10 numerosos estudios han demostrado su papel primordial en la inducción de tolerancia oral. Así los ratones deficitarios genéticamente en IL-10, desarrollaban espontáneamente enterocolitis crónica, mientras que el tratamiento con IL-10 in Vitro ha obtenido resultados esperanzadores en la mucosa intestinal.

Otras citocinas como TGF- $\beta$  tienen un papel importante en la inducción de tolerancia. Distintos tipos celulares de la mucosa de la pared intestinal, como los linfocitos T, los enterocitos y los macrófagos secretan TGF- $\beta$ , cuyo papel principal es actuar de forma anti-inflamatoria e inmunosupresora sobre numerosas células. Concretamente, la fracción TGF- $\beta$ 1 puede suprimir la acción in Vitro de los macrófagos, reducir la expresión de moléculas de activación MHC-clase II y disminuir la inducción de Linfocitos T citotóxicos. Dentro de los linfocitos T CD4 +, hay dos subtipos involucrados en la secreción de TGF-  $\beta$ , las células Th3 y Tr1, describiéndose para ambas un papel relevante en la inducción de tolerancia oral.

Las células Tr1 tienen la capacidad de producir IL-10 y TGF-  $\beta$ , presentando tanto in vivo como in vitro capacidad para inhibir a los linfocitos CD4+ efectores.

Las células Th3 comparten tienen la capacidad de producir IL-4, IL-10 y TGF- $\beta$  y han sido aisladas de las placas de Peyer a nivel intestinal. La citosina quimiotáctica de los monocitos, la MCP-1, juega un papel fundamental en la respuesta inflamatoria de la mucosa intestinal favoreciendo la tolerancia oral. MCP-1 favorece la inducción oral mediante tres mecanismos: en primer lugar favorece la expresión de IL-4 y por tanto, la diferenciación de las células T hacia un fenotipo Th2. En segundo lugar, inhibe la expresión de IL-12, principal inductor de la respuesta Th1 y finalmente favorece la expresión e TGF-  $\beta$  por parte de las células de la mucosa intestinal. En resumen, la IL-10 y TGF- $\beta$ , comparten propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras, y juegan un papel clave en la inducción de tolerancia oral. Por su parte, MCP-1, promueve la tolerancia oral, a través de la estimulación de la diferenciación de los linfocitos T a Th2.

El papel de las citocinas Th1, especialmente la IL-12 y el INF- $\gamma$ , en la supresión de la tolerancia oral continua siendo controvertido.

### 1.2.3. Inmunopatología de la alergia alimentaria

No están aún del todo claro los mecanismos por los que se desarrolla la alergia a alimentos. Con respecto a la alergia a leche de vaca. Se postula que la permeabilidad incrementada entre las células epiteliales de la mucosa intestinal, junto con un sistema inmune protector aún no del todo desarrollado, puede dar lugar a la absorción intestinal de péptidos procedentes de las proteínas lácticas. Así, cuando la mucosa intestinal tiene su función barrera alterada, como por ejemplo tras un proceso infeccioso o con enfermedades inflamatorias concomitantes, la posibilidad de desarrollar una alergia alimentaria se incrementa (Moussalem T et al, 2012).

Otros factores que intervienen en el desarrollo de una respuesta inmunológica alterada, son los siguientes:

- Dosis de antígeno: las dosis bajas inducen tolerancia oral mientras que dosis altas, pueden inducir mecanismos de supresión inmune. Paradójicamente, dosis extremadamente bajas, del orden de 1-50 µg de proteína tienen la capacidad de estimular una respuesta inmune.
- Frecuencia de administración del antígeno: exposiciones repetidas y continuadas favorecen la tolerancia inmunológica. Si la exposición es con cantidades bajas de proteína, entre 1 y 5 mg de proteína se estimulan las células T reguladoras, mientras que si la exposición es con cantidades altas de proteína, mas de 20 mg, se relacionan con la anergia clonal o la delección de células T.
- La flora intestinal: los lipopolisacaridos de la flora intestinal así como otros productos derivados de la flora intestinal, pueden actuar como mediadores inmunológicos en el desarrollo de una respuesta inmune normal o alterada a los alérgenos alimentarios.

En el desarrollo de la alergia alimentaria se establecen tres fases:

1.- Fase de sensibilización: tras la absorción y el procesamiento del antígeno por las células presentadoras de antígeno, éstas presentan los péptidos antigénicos a los linfocitos T CD4 + vírgenes. Estos linfocitos bajo el influencia de diversas citocinas, especialmente IL-4, e IL-13, se transforman en linfocitos Th2, los cuales son necesarios para la transformación de linfocitos B en células plasmáticas productoras del anticuerpo IgE frente al antígeno.

2.- Fase efectora: la exposición antigénica recurrente induce la unión de las moléculas de IgE a sus receptores de alta afinidad para IgE que expresan los mastocitos y basófilos. Esto desencadena la activación de los mismos y liberación de numerosos mediadores como histamina, leucotrienos.... Esta respuesta inmunológica desencadena una serie de síntomas

clínicos a distintos niveles que puede ir seguida de una fase tardía, al cabo de 2-24 horas, debido a la infiltración celular de tejido con basófilos, linfocitos Th2 y eosinófilos.

3.- Fase crónica: se basa en un conjunto de células y citocinas tipo Th1 y Th2. dilatación arterial, aumento de la permeabilidad de la mucosa intestinal y estimulación de los nervios sensitivos (Kim JS, et al; 2011).

### 1.3. ALERGIA A LECHE DE VACA

#### 1.3.1. Definición

La hipersensibilidad a alimentos corresponde a cualquier reacción adversa a alimentos. Dentro de éstas, las reacciones mediadas por mecanismos inmunológicos, se definen como alergia a los alimentos, y las reacciones no mediadas por mecanismos inmunológicos se definen como “hipersensibilidad no alérgica a los alimentos” (previamente conocidas como intolerancia). La alergia a los alimentos se clasifica en alergia mediada por IgE, y alergia no mediada por IgE. La alergia a los alimentos mediada por IgE, corresponde a aquellas reacciones de hipersensibilidad que se producen por anticuerpos IgE específicos frente a un determinado alimento, confirmado por pruebas *in Vitro* y/o *in vivo*, con una correlación entre los síntomas del paciente y/o las pruebas de provocación (Johansson SGO, et al; 2001, 2003)

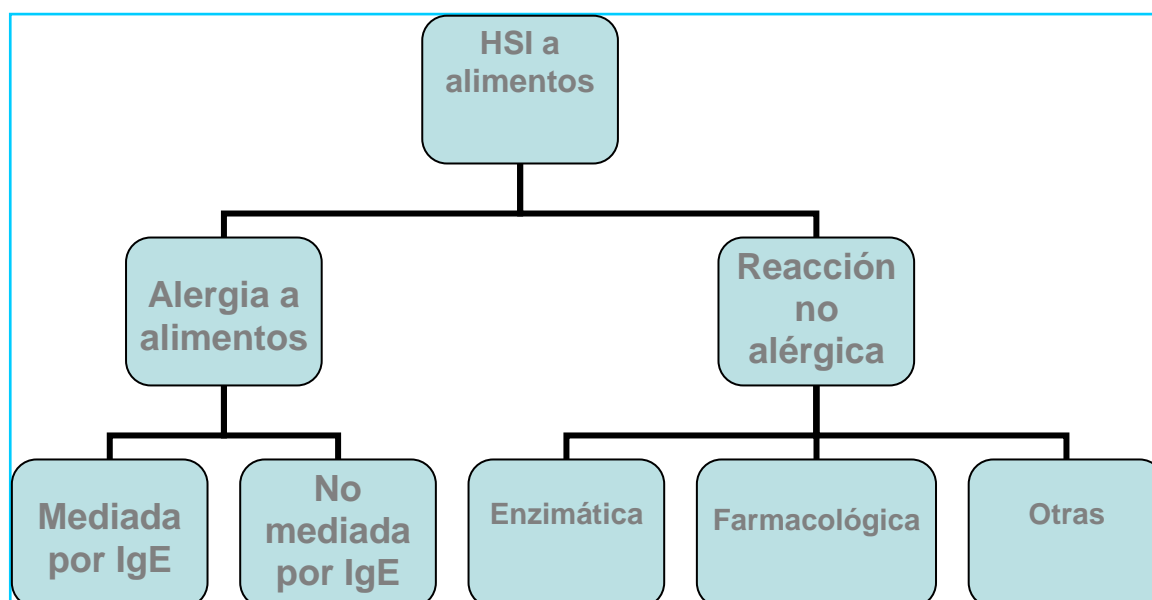


Figura 8.- Clasificación de las reacciones adversas a alimentos

Las proteínas de leche de vaca se encuentran entre los primeros antígenos con los que el niño tiene contacto; habitualmente es el primer antígeno no homólogo que el niño recibe en cantidades importantes.

En las reacciones adversas por leche de vaca, se pueden distinguir tres grandes grupos:

- IgE mediadas
- No IgE mediadas: como la proctocolitis, enterocolitis, enteropatía.
- Mecanismo mixto (mecanismo celular (+) IgE): nicamente Atópica, Esfagitis y/o nicament eosinofílica.

Se denomina alergia a proteínas de leche de vaca a todos aquellos cuadros clínicos de reacción adversa a leche de vaca con mecanismo inmunológico comprobado. Debe existir una relación directa entre la ingestión de las proteínas de leche de vaca y la aparición de los síntomas, y los mecanismos inmunológicos deben estar involucrados en la reacción (Kneepkens CMF, *et al*, 2009).

En el término alergia a las proteínas de leche de vaca no mediada por IgE, también llamadas de intolerancia, se incluyen todas las reacciones adversas a proteínas de leche de vaca en las que no se ha comprobado la existencia de IgE frente a proteínas e leche de vaca; habitualmente cursan con síntomas gastrointestinales que pueden llegar a repercutir en el estado nutricional del niño y que mejoran al retirar las proteínas de leche de vaca de la dieta y reaparecen tras la reexposición. Suelen ser lactantes jóvenes en su mayoría, cuya clínica está inducida por fórmulas adaptadas de leche de vaca, que reaccionan de forma más lenta tras la prueba de provocación, con múltiples manifestaciones (sólo un 6% de formas aisladas), destacando especialmente las de naturaleza gastrointestinal (65%) y cutánea (34,4%). El riesgo de malnutrición es mayor que en los pacientes con alergia mediada por IgE (35% frente a 14%), y la diarrea con moco y sangre, la esteatorrea, el cólico aislado, el reflujo gastro-esofágico y el insomnio son significativamente superiores. Dentro de estos cuadros destacan la proctocolitis inducida por la dieta, la enteropatía y la enterocolitis inducidas por proteínas de la dieta.

- Proctocolitis inducida por la dieta: aparece con mayor frecuencia en el segundo mes de vida. Las proteínas de leche de vaca, y en menor medida de soja, son los alimentos mas frecuentemente implicados, aunque en el momento del diagnóstico hasta la mitad de los pacientes está con lactancia materna exclusiva. Clínicamente se caracteriza por sangrado rectal escaso, buen estado general y ausencia de afectación sistémica (Sicherer SH, 2003).



- Enterocolitis inducida por proteínas de la dieta: aparece durante el primer año de vida y cursa con diarrea progresiva, sangrado rectal, vómitos, distensión abdominal y retraso en el crecimiento (Leonard SA, et al; 2011). El cuadro clínico puede ser muy abrupto y hasta el 20% de los pacientes evolucionar con hipotensión y choque vascular (Sicherer SH, et al; 2005).
- Enteropatía inducida por proteínas: es un cuadro que afecta a niños más mayores que los de la enterocolitis y de una forma más larvada, con diarrea crónica y vómitos, que puede evolucionar hacia un síndrome de malabsorción, (Justinich CJ, 2000).

Es importante la distinción entre las enfermedades por alergia a leche de vaca no IgE mediada, frente a la alergia IgE mediada a las proteínas lácticas, ya que su evolución es diferente y el planteamiento terapéutico de ambos grupos de enfermedades es diferente, así como su pronóstico.

No obstante, en algunos casos los pacientes con cualquiera de las tres entidades de patología mediada por mecanismo celular, pueden evolucionar hacia una alergia IgE mediada o coexistir ambas patologías (Kessel A, et al; 2011).

Existe además un tercer grupo de patologías, con un mecanismo inmunológico mixto IgE mediado y celular, y en las que el eosinófilo, tiene un papel relevante, A este grupo pertenecen la esofagitis (Liacouras CA, 2011) y gastroenteritis eosinofílica (Markowitz JE, et al; 2003).

Los síntomas de esofagitis eosinofílica en los niños son vómitos, regurgitación, dolor epigástrico, falta de apetito, presentando los niños mas pequeños rechazo de las tomas, mientras que los niños mas mayores presentan disfagia y síntomas de atragantamiento, que se asocia a zonas de estenosis esofágica (Lim JR et al, 2004).

En este estudio únicamente se contemplan pacientes con alergia a leche de vaca IgE mediada.

Pese a la importancia creciente de la patología no IgE mediada, el objetivo de este estudio se limitará únicamente a la alergia IgE mediada, su evolución y tratamiento..

### **1.3.2. Alergenos de la leche de vaca**

Los alergenios de la leche de vaca proceden de la caseína y de las proteínas del suero. En la Tabla 9 se incluyen los principales alergenios de la leche: Bos d 4, Bos d 5, Bos d 6, Bos d 7 y Bos d 8.

Los alérgenos que con mayor frecuencia inducen respuesta mediada por IgE son la caseína (Bos d 8) y la beta-lactoglobulina (BLG, Bos d 5), seguidas de la alfa-lactoalbúmina Bos d 4). La mayoría de los pacientes con alergia a leche de vaca, están sensibilizados a más de un alérgeno, Wal JM., *et al.*; (2004), Docena GH., *et al.*; (1996).

Tabla 9.- principales alérgenos de la leche

Proteína	% proteína total	MM kDa	Aminoácidos	Alérgeno
<b>Suero</b>	20	14,2		
$\alpha$ -lactolbúmina	5	18,3	123	Bos d 4
$\beta$ -lactoglobulina	10	66,3	162	Bos d 5
Albúmina seca bovina (BSA)	1	160,0	582	Bos d 6
Inmunoglobulina	3	80,0	---	Bos d 7
Lactoferrina	0,09		703	
<b>Caseínas</b>	80			Bos d 8
$\alpha$ -la	32	23,6	199	
$\alpha$ -la	10	25,2	207	
$\beta$	28	24,0	209	
$\kappa$	10	19,0	169	
MM: masa molecular ; Vaca: <i>Bos domesticus</i>				

La BLG aparece en la leche como una proteína dimérica de 36 kDa. Cada subunidad corresponde a un polipéptido de 162 aminoácidos que presenta dos puentes disulfuro. La BLG pertenece a un grupo de proteínas altamente alergénicas, las lipocalinas y se considera una proteína ligadora de retinol. Es una proteína termolábil y presenta cierta resistencia a la hidrólisis ácida y a la digestión por proteasas, lo que permite que algunas moléculas queden intactas después de la digestión y sean absorbidas, estimulando el sistema inmunológico. Al haberse detectado en la leche materna, en la que no existe una proteína homóloga, se piensa que puede inducir sensibilización en niños que sólo reciben lactancia materna (Wal JM, 2004).

La  $\alpha$ -lactalbúmina (ALA) existe en dos formas genéticas A y B (Gln por Arg). Se conoce su secuencia de aminoácidos que es parecida a la de la lisozima. Tiene función biológica como

subunidad B de la lactosa-sintetasa, por lo que es un componente regulador del sistema enzimático de la galactosil-transferasa responsable de la síntesis de lactosa.

Las caseínas (CAS) son proteínas termoestables, pero muy susceptibles a la degradación enzimática. La mayoría de los pacientes alérgicos a la caseína están sensibilizados a las 4 caseínas Wal JM. (2004).

Sampson y col. han encontrado que la sensibilización a determinados epítomos de las caseínas alfa s1, alfa s2 y kappa, son responsables de la alergia a leche de vaca persistente (Jarvinen KM, *et al.*; 2002), (Beyer K, *et al.*; 2005).

### 1.3.3. Epidemiología

Los datos publicados en diversas series europeas y norteamericanas, estiman la prevalencia de reacciones con leche de vaca, entre un 2-3% de la población infantil de un año de edad. De estas reacciones, el 60% son de tipo inmediato IgE mediada, y hasta la mitad de estos niños tienen otras alergias alimentarias (Bocks SA, 1987), (Host A., *et al.*; 2002), (Sporik R, *et al.*; 2009).

En España, la alergia confirmada a leche de vaca, oscila entre el 0,36 (Martorell, 2005) y el 1,9%, (García Ara *et al.*, 2003) y es la principal alergia alimentaria en el primer año de vida, ocupando en los primeros años de vida el segundo lugar como causa de alergia alimentaria, tras el huevo.,

### 1.3.4. Manifestaciones clínicas de la alergia inmediata, mediada por IgE, a leche de vaca

Son muy variadas, pudiendo afectar a diversos órganos y sistemas. En la Tabla 10 se presenta la sintomatología clínica de las reacciones alérgicas mediadas por IgE.

Tabla 10.- Sintomatología clínica de las reacciones alérgicas mediadas por IgE.

S. Cutáneos	S. Digestivos	S. Respiratorios	S. Generalizados
Eritema	Rechazo de alimento	Rinitis	Edema de glotis
Urticaria	Vómito	Conjuntivitis	Shock anafiláctico
Angioedema	Diarrea	Tos	
		Estridor	
		Broncoespasmo	

En la mayoría de los casos, los síntomas empiezan al iniciar la lactancia artificial, generalmente después de un periodo más o menos prolongado de lactancia materna.

Habitualmente los síntomas se pueden iniciar tras la primera toma de lactancia artificial o tras un corto periodo de lactancia artificial o mixta. Este corto intervalo entre el comienzo de la lactancia artificial y el comienzo de los síntomas hace que la edad de aparición esté en relación con la edad de comienzo de la lactancia artificial, con un máximo de incidencia entre los 3 y 4 meses de edad. En la mayoría de los casos la sintomatología se inicia en el primer año de la vida y es excepcional su inicio después de los 2 años de edad.

Los síntomas suelen aparecer a los pocos minutos de la ingesta de leche de vaca, casi siempre antes de transcurrida una hora; En algunos lactantes muy pequeños pueden presentarse reacciones de tipo inmediato sin evidencia de presencia de anticuerpos tipo IgE en el momento del diagnóstico.

### **Sintomatología cutánea**

La gran mayoría de niños (75-92%) con alergia a proteínas de leche de vaca presentan más de un síntoma. La sintomatología dermatológica aguda (eritema, urticaria, angioedema) constituye el cuadro clínico más frecuente. Habitualmente se inicia con eritema o urticaria peribucal, pudiendo generalizarse posteriormente. La intensidad puede ser variable y pueden presentarse como síntoma único o acompañar a otra sintomatología no cutánea.

En algunos pacientes la leche de vaca puede jugar un papel en la aparición o la exacerbación de una dermatitis atópica. En este caso la presencia de sensibilización alérgica concomitante a la leche de vaca, requiere la realización de prueba de provocación con la misma para asegurar la responsabilidad etiológica de la leche de vaca. En ocasiones es necesaria la realización de una dieta de exclusión de como máximo 3 semanas, con posterior reintroducción de la leche de vaca, (Sampson H, *et al.*; 1999), (Martorell A, *et al.*; 2001).

### **Sintomatología digestiva**

En muchos casos la primera manifestación de la alergia a leche de vaca es el rechazo del niño por el biberón. Las manifestaciones gastrointestinales agudas, vómitos y diarrea pueden presentarse solas, pero en el 30% de los casos se asocian a otras manifestaciones clínicas. Los vómitos constituyen una manifestación frecuente de alergia IgE mediada, pero es excepcional que una sensibilización de tipo inmediato llegue a causar cuadros de diarrea

prolongada. En algún caso la alergia de tipo inmediato puede seguir a un cuadro de diarrea aguda.

### **Síntomas respiratorios**

Consisten en sibilancias recurrentes, estridor, tos, rinoconjuntivitis; son excepcionales como síntomas aislados en la edad de lactante, aunque sí se encuentran acompañando a manifestaciones sistémicas.

### **Anafilaxia**

La clínica de anafilaxia es más frecuente en el periodo de lactante que en otras edades. No hay datos de incidencia real y prevalencia de anafilaxia por proteínas de leche de vaca. Los cuadros clínicos de anafilaxia pueden clasificarse en cuadros graves de compromiso vital, edema de glotis o *shock* anafiláctico y cuadros generalizados con compromiso de más de un órgano. El edema de glotis se inicia a los pocos minutos de la ingesta y suele acompañarse de urticaria o angioedema facial. El *shock* anafiláctico se inicia en la primera hora post-ingesta con una disminución progresiva de la tensión arterial, y puede acompañarse o no de otros síntomas de los descritos. Los cuadros generalizados suelen tener un predominio de sintomatología cutánea, con eritema, prurito, urticaria y angioedema, acompañados de vómitos, dolor abdominal agudo o dificultad respiratoria.

### **1.3.5. Diagnóstico de la alergia a leche de vaca**

El diagnóstico de la alergia a leche de vaca, debe incluir el establecimiento fiable de una asociación casual entre la leche y las manifestaciones clínicas referidas por el paciente o sus familiares, así como la identificación del mecanismo inmunológico subyacente.

#### **1.3.5.1. Historia clínica**

El primer paso para un diagnóstico correcto de la alergia a leche de vaca es realizar una historia clínica detallada. En primer lugar es necesario conocer los antecedentes familiares de alergia, entre los familiares de primer grado, padre, madre y/o hermanos. Así se ha estimado que un 22% de los niños con uno de los padres alérgico es alérgico, y este porcentaje sube al 33% cuando ambos padres son alérgicos.

En segundo lugar es interesante valorar la existencia de otra enfermedad de etiología alérgica, ante la posibilidad de que el paciente esté desarrollando la llamada “marcha atópica”. Esta situación se define como la secuencia temporal de diversos síntomas clínicos que indican una predisposición a la atopia. Así, típicamente, la alergia a alimentos empieza

en los primeros meses de vida o poco después, la clínica de dermatitis atópica empieza hacia los 2 meses de edad, aumentando su prevalencia en torno al año de edad, y descendiendo a partir de los 2 años. Se estima que el 69% de los pacientes que presentan dermatitis atópica a los 3 meses de edad, tienen una sensibilización a aero-alergenos a los 5 años de edad. A esta edad, la mitad de los niños con antecedentes familiares de atopia y que tuvieron dermatitis atópica a los 3 meses de edad, han desarrollado asma bronquial, frente a solo un 12% de niños sin antecedentes familiares de atopia y que no tuvieron dermatitis atópica (Plaza AM., 2006), (Lan S, *et al*;2002).

En la anamnesis deben incluirse preguntas específicas respecto a la presencia de síntomas y signos agudos en relación con la ingesta de la leche de vaca, tanto a nivel cutáneo como la presencia de habones, angioedema, prurito oral, como a nivel digestivo: vómitos, náuseas, dolor abdominal, diarrea, a nivel respiratorio: congestión nasal, rinorrea, tos, estridor o disnea, o bien una afectación más generalizada; síncope, mareo, hipotensión o *shock* anafiláctico. El valor de la historia clínica depende de la recogida correcta de los síntomas, la identificación del alimento sospechoso y la capacidad para diferenciar entre manifestaciones clínicas de causa alérgica, frente a otras etiologías.

### **1.3.5.2. Determinación de IgE específica**

#### **1.3.5.2.1 Pruebas cutáneas**

Las pruebas cutáneas con leche de vaca resultan de gran utilidad en el diagnóstico inicial y en el seguimiento de los pacientes con alergia a leche de vaca. En la actualidad, las más utilizadas son las del tipo *prick* o punción. Son el método más rápido, barato y específico de determinar una hipersensibilidad IgE. Se realiza mediante la colocación de una gota de cada uno de los extractos glicerinados al 1:10 (p/v), tanto para la leche de vaca, como para sus proteínas: ALA, BLG, BSA y caseína, sobre la piel, realizando a continuación una punción de la piel sobre el extracto con una aguja de *Morrow-Brown*. Las gotas se colocan en la cara interna del antebrazo o en la parte superior de la espalda. La reacción máxima ocurre después de 15 o 20 minutos. Transcurrido este tiempo se efectuará su lectura. Algunos medicamentos pueden inhibir las pruebas cutáneas, como los antihistamínicos o algunos antidepresivos. Se pueden realizar en todos los pacientes, sea cual sea su edad, aunque hay que tener en cuenta que la reactividad a la histamina es menor en bebés muy pequeños y en ancianos. Aunque es una prueba por lo general segura, debe ser realizada en una consulta médica, con material y personal especializado, para poder tratar cualquier reacción que se presentase.

*Prick-prick* con leche de vaca: consiste en la realización de una escarificación sobre la piel con la leche de vaca al natural. Normalmente no se realiza en los pacientes con alergia a

leche de vaca, puesto que los alérgenos de la leche de vaca, están bien estandarizados y son altamente específicos y sensibles. Puede realizarse como complemento diagnóstico en aquellos pacientes con historia clínica sugestiva de alergia a leche de vaca y *prick tests* con la leche de vaca y sus proteínas, negativos.

La prueba cutánea con un parche con leche de vaca, puede estar indicada, en aquellos pacientes con síntomas digestivos tardíos en relación con la ingesta de leche de vaca, y no en la alergia a la misma, donde el parche con leche de vaca no ha demostrado utilidad.

#### **1.3.5.2.2 Pruebas *in vitro***

Los métodos validados para medir cuantitativamente IgE específica tienen una fiabilidad diagnóstica muy elevada, de forma que una prueba positiva indica la existencia de IgE específica y, por tanto, la sensibilización frente al alérgeno que se estudia (Williams P, *et al*, 2008). La determinación de IgE específica debe utilizarse en conjunción con la historia clínica. En la práctica clínica, las pruebas intraepidérmicas en *prick-test* y la determinación de IgE específica son pruebas que se utilizan de forma conjunta.

La determinación de IgE específica se considera una alternativa a las pruebas cutáneas cuando no es posible la realización de éstas (enfermedad cutánea, dermatografismo, toma concomitante de medicación que las inhibe, reacciones graves, etc.). Sin embargo es una técnica más costosa, y los resultados no están disponibles en el momento, por lo que las pruebas cutáneas siguen siendo el sistema de elección para comenzar a realizar el estudio de alergia IgE mediada a la leche de vaca (Comité de Reacciones adversas a alimentos. SEAIC, 1999).

A partir de la década de los 90, se introduce el sistema CAP (Phadia, Suecia) para la determinación de IgE específica. Su alta sensibilidad analítica ha hecho posible el establecimiento de una relación entre el valor de la IgE específica y la sensibilidad clínica del paciente.

El valor predictivo de las pruebas tanto cutáneas como la determinación de IgE específica en pacientes con alergia a leche de vaca, ha sido evaluado por diversos autores. Así para García-Ara C, *et al.* (2001) un *prick test* mayor de 3 mm a leche de vaca tiene, en menores de 1 año, un valor predictivo positivo del 60%, mientras que si la determinación de IgE específica es igual o superior a 2.5 Ku/l, el cociente de probabilidad positivo, es de 9.6 veces. Para Sporik R., *et al.*, (2000) el *prick test* mayor de 6 mm en menores de 2 años tiene un VPP del 100%, y en los mayores de 2 años, el mismo porcentaje si la prueba cutánea es mayor de 8 mm.

Los puntos de corte de IgE utilizados para predecir qué pacientes tendrán una provocación positiva con leche de vaca, varían dependiendo de la prevalencia de la alergia a leche de vaca en la población estudiada así como las características propias de dicha población: edad de los pacientes o co-existencia de otras enfermedades de predisposición atópica como la dermatitis atópica. Así para Sampson (2001) la determinación de IgE específica a leche de vaca de un nivel igual o superior a 15 kU/L, es la que determina una probabilidad de provocación positiva con la leche de vaca del 95%. Para otros autores como García Ara et al, (2001) el punto de corte está en 2,5 kU/L. Esta variabilidad de los puntos de corte, se explica porque este parámetro depende de la población estudiada, es decir, la edad, los antecedentes de atopia así como el cuadro clínico que presenten los pacientes.

Así, por ejemplo, en los lactantes pequeños, el valor predictivo de las pruebas cutáneas es bajo, a pesar de una hipersensibilidad clínica manifiesta, debido al menor número de mastocitos existentes en la piel, acompañado de un grado de sensibilización demasiado bajo, para detectar una respuesta cutánea. Si la sensibilización continua, estas pruebas suelen hacerse positivas algunos meses mas tarde. Por tanto, para poder establecer con qué nivel de IgE, una provocación tiene mayor probabilidad de ser positiva, es decir un punto de corte, es necesario analizar los parámetros de variabilidad que se observan en las diferentes publicaciones, a fin de conseguir una interpretación válida para la población general. Mientras tanto, el establecimiento de un posible punto de corte solo es aplicable a pacientes con las mismas características que la serie ya estudiada, ya que la dinámica de formación de la IgE está muy influida por la edad, la carga genética, factores ambientales y las características del proceso patológico en cuestión (por ejemplo la asociación o no con dermatitis atópica). También debe distinguirse entre los pacientes con sus primeras manifestaciones de alergia y los que son evaluados con posterioridad. Esta variabilidad se ha visto reflejada en los resultados obtenidos en diferentes estudios, por lo que en el momento actual no se pueden hacer recomendaciones generales. (Martin Esteban M, et al; 2011).

### **1.3.5.3. Otras pruebas diagnósticas**

#### **Pruebas epicutáneas:**

La pruebas epicutáneas o del parche no tienen utilidad en el diagnóstico de la alergia a leche de vaca mediada por IgE (Boyce JA, 2010). Se han utilizado en los pacientes con reacciones con leche de vaca y respuestas tardías, como exacerbación de su Dermatitis Atópica o síntomas digestivos no inmediatos, pero los resultados han sido controvertidos entre los diferentes autores, (Darsow U, *et al.*; 2004), (Martorell A, 2002). Por lo que en la actualidad, la utilización de parches con alimentos en los pacientes con dermatitis atópica,



debe estar en relación con la historia clínica, y la interpretación de los resultados debe ser muy cuidadosa. En los últimos años, diversos autores han combinado la prueba del parche con alimentos en combinación con las pruebas intraepidérmicas y la determinación de IgE específica, en el diagnóstico de la esofagitis eosinofílica con buenos resultados (Spergel JM, *et al.*; 2002).

### **Dieta de eliminación para el diagnóstico**

La exclusión de la dieta de la leche de vaca y derivados, cuando son los causantes de la reacción clínica, es el primer paso que se debe dar una vez que se ha confirmado el diagnóstico.

Cuando la reacción es inmediata e IgE mediada, la relación causa-efecto, es fácil de establecer. Sin embargo en los casos de sintomatología persistente o crónica, como en las exacerbaciones de la dermatitis atópica por la ingesta de leche o la patología gastrointestinal inducida por leche, la identificación de la misma como responsable puede ser más complicada. Es en estos casos, cuando se puede realizar una dieta de exclusión de los alimentos, de duración entre 7 días y 6 semanas para poder observar una mejoría o desaparición de la sintomatología clínica. EL éxito de estas dietas, se debe a la correcta identificación del alimento y su completa eliminación de la dieta. La mejoría clínica con la dieta de eliminación, se debe confirmar con una provocación controlada o con la reintroducción del alimento en la dieta, haciendo un registro de la evolución de los síntomas (Sampson HA. 2003).

#### **1.3.5.4. Pruebas de provocación controlada con el alimento**

La prueba de provocación con el alimento al que el paciente está sensibilizado, es el procedimiento definitivo para confirmar o descartar, en la mayoría de los casos, el diagnóstico de alergia clínica a un alimento. Puesto que no es un procedimiento exento de riesgo, la Sociedad Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI) ha publicado un documento donde se recogen las indicaciones (Tabla 9) y las contraindicaciones de esta prueba diagnóstica (Bindslev-Jensen C, *et al.*; 2004).

Tabla 11.- Indicaciones de la prueba de provocación

	En pacientes con historia de reacción adversa al alimento.	En pacientes sin historia de reacción adversa al alimento.
<b>Necesaria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Para establecer o excluir el diagnóstico de alergia.</li> <li>• Para valorar la aparición de tolerancia a lo largo de la enfermedad.</li> <li>• En estudios científicos de investigación.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En el caso de detectar sensibilización alérgica a un alimento, sin conocer la tolerancia posterior al mismo.</li> <li>• Si se sospecha un síntoma crónico.</li> </ul>
<b>No necesaria</b>	En caso de reacción grave o anafilaxia, con clara relación con el alimento y un estudio alergológico positivo.	

### Contraindicaciones de la prueba de provocación con alimentos

- Cuando el paciente no pueda recibir adrenalina.
- Los pacientes que requieran tratamiento con beta-bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y de la monoamino-oxidasa (IMAO), corticoides, antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos e inmunosupresores.
- En pacientes embarazadas.
- En los pacientes con asma inestable y FEV1  $\leq$  70% del teórico.
- En pacientes con dermatitis atópica grave.
- En pacientes con mastocitosis.

La prueba de provocación con un alimento se debe llevar a cabo en centros que dispongan de personal entrenado y equipos de reanimación para el control y tratamiento de posibles reacciones graves, y ubicados en lugares cerca de una unidad de cuidados intensivos. Es preferible tener practicable una vía venosa antes de iniciar la provocación, especialmente en los casos más graves. En la mayoría de los casos se puede realizar de forma ambulatoria, con observación de al menos dos horas después de la última dosis.

### 1.3.6. Algoritmo diagnóstico en la alergia a leche de vaca

El diagnóstico de la alergia a leche de vaca, se basa en una historia clínica compatible, en la realización de test alergológicos que permitan identificar IgE frente a PLV (prick test e IgE específica en suero), y en caso necesario, un test de exposición oral.

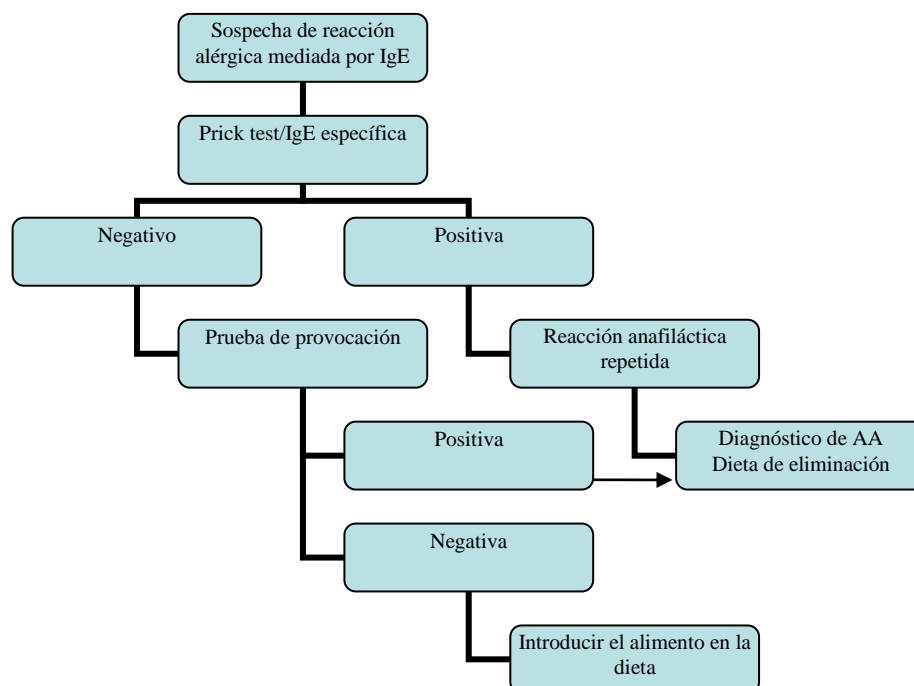


Figura 9.- Algoritmo diagnóstico en la alergia a leche de vaca (Meyer R, 2008).

### 1.3.7. Pronóstico de la alergia a leche de vaca

La alergia a leche de vaca tiene en la mayoría de los casos un pronóstico favorable. Al año de vida se ha establecido la tolerancia a la leche de vaca en el 50-60% de los pacientes, a los 2 años en torno al 70% y a los 4 años en el 85%, (Alonso E., *et al*; 2001), (Host A, 1998), (Sampson HA, 2003). En un estudio realizado por el Comité de Alimentos de la SEICAP, estimó que el porcentaje de los pacientes alérgicos que toleraban leche de vaca, era del 34% a los 12 meses de edad, del 70% a los 2 años, el 80% a los 3 años y en torno al 83% a los 4 años de edad (Martorell A, 2005).

A partir de esa edad, la instauración de la tolerancia es menos probable y se estima que alrededor de un 10% de los pacientes alcanza la edad adulta con una alergia persistente a la leche de vaca. Se han identificado como factores de mal pronóstico la persistencia de la alergia a la leche de vaca a la edad de 4 años y los niveles elevados de sensibilización a caseína (Sampson HA, 2001).

Para otros autores, la evolución hacia la tolerancia en los primeros años de vida no es tan optimista, casi en el 20% de los pacientes persiste la alergia a leche de vaca a lo largo de toda su infancia. Así Skripak JM., *et al* (2007) encuentra unas tasas de resolución de la alergia a leche de vaca del 19% a la edad de 4 años, del 42% a los 8 años, el 64% a los 12 años y el 79% a los 16 años de edad. Para este autor, los factores indicadores de mal

pronóstico para la tolerancia espontánea son altos niveles de IgE específica para las proteínas lácticas y la coexistencia de rinitis y asma alérgico.

### **1.3.8. Tratamiento de la alergia a alimentos**

#### **1.3.8.1. Dietas de exclusión**

La exclusión de las proteínas lácteas, así como aquellos alimentos que las contengan, constituye el primer tratamiento que se debe instaurar en la alergia a leche de vaca. La educación sanitaria es fundamental para la salud de estos pacientes, ya que es la forma mejor de prevenir futuras reacciones con la leche de vaca y/o derivados. El paciente deberá recibir información completa sobre su enfermedad, sobre el reconocimiento de los síntomas en una reacción alérgica y las medidas de auto tratamiento, si fuera necesario, en función de la gravedad de los síntomas.

Habrà que tener especial precaución en las comidas que se realicen fuera de casa. Es asimismo importante instruir al paciente y/o sus familiares en la lectura correcta de los etiquetados de los productos manufacturados que pudieran contener proteínas lácteas y familiarizarle con los diversos términos científicos correspondientes a la leche de vaca y sus proteínas que pueden aparecer en la etiqueta de los alimentos.

Según el Real Decreto 2220/2004, de 26 de noviembre de 2004, la leche de vaca y derivados, es uno de los alérgenos alimentarios que deben estar incluidos obligatoriamente en las etiquetas de los alimentos, independientemente de su cantidad.

Además del etiquetado incorrecto de los productos, otra fuente de posible exposición a la leche de vaca, es la contaminación de otros alimentos, ya en la misma fábrica de producción por no llevar a cabo una adecuada limpieza o bien a nivel doméstico por utilizar los mismos utensilios para manejar o almacenar diferentes alimentos, incluyendo la leche de vaca y derivados,

La exclusión de la leche de vaca no debe limitarse solo a su ingesta. En muchas ocasiones también debe evitarse el contacto a través de la piel, evitando contacto con cremas o lociones que contengan proteínas lácticas.

#### **Dieta de eliminación de la leche de vaca y derivados.**

1. Debe eliminarse de la dieta la leche de vaca así como derivados: yogurt, queso, flan, natillas, cuajada, mantequilla, nata, postres lácteos, etc..
2. No puede tomar queso ni leche de cabra, de oveja o de búfala.
3. Leer atentamente siempre las etiquetas de los alimentos.

4. Las proteínas de la leche de vaca pueden aparecer bajo diversas denominaciones: caseinato de sodio, caseinato de calcio, caseinato magnésico, caseinato potásico, hidrolizado proteico, caseína, suero lácteo, H4511 (caseinato cálcico), H4512 (casinato sódico), lactoalbúmina, lactoglobulina.
5. En la elaboración del pan de molde, se emplea proteínas lácticas.
6. Productos etiquetados como no lácteos pueden tener con frecuencia caseinato sódico.

Sin embargo, en los últimos años se ha observado que una exclusión estricta del alimento, cuando el paciente puede tolerar pequeñas cantidades, puede ser perjudicial para alcanzar la tolerancia espontánea al alimento, por lo que autores como Kim et al, recomiendan no evitar las pequeñas dosis toleradas del alimento, así como no recomendar el retraso en la introducción de otros alimentos, ya que esa actitud puede perjudicar al niño alérgico (Kim JS, *et al*; 2010).

#### **1.3.8.2. Impacto social de la alergia a leche de vaca**

El paciente con alergia a leche de vaca, es un individuo sano, que mantiene su estado de salud evitando el contacto y la ingestión con la leche de vaca, derivados y alimentos que contengan proteínas lácticas. Esta estrategia de exclusión supone un impacto emocional y una disminución en la calidad de vida, tanto del paciente como de su familia. Cuanto más grave haya sido la reacción, más probable es que se produzcan implicaciones sociales. Una de las consecuencias más frecuentes es la sobreprotección del niño, con ansiedad y sensación de inseguridad, pudiendo llevar a un mayor o menor grado de aislamiento social. Para los niños en edad escolar, puede haber exclusión social en determinados juegos o actividades sociales que disminuyen su calidad de vida (Cohen BL, *et al*; 2004).

Si la alergia persiste y llega a la edad de la adolescencia, se incrementa de forma significativa el riesgo de desarrollar reacciones alérgicas por la ingesta accidental de alimentos. Se pierde en parte la protección y vigilancia de los padres, y se intensifica la vida social del adolescente. Esto unido a la rebeldía propia de la edad, la ingestión de alcohol, el miedo a la exclusión social o de su grupo, puede llevar a un aumento de las transgresiones voluntarias e involuntarias del paciente, así como a un retraso deliberado a la hora de auto-administrarse el tratamiento necesario para solventar la reacción alérgica. En una revisión realizada, se observó que en las 32 muertes ocurridas por anafilaxia por alergia a alimentos, la mayoría de estos casos eran pacientes adolescentes o adultos jóvenes (Maklund B, *et al*.; 2004).

#### **1.3.8.3. Tratamiento farmacológico**

La mayoría de las reacciones por alergia a leche de vaca suelen aparecer en la primera hora tras la ingesta del alimento. El tratamiento consta de las siguientes fases:

- 1.- Identificación de la reacción y gradación de su gravedad.
- 2.- Tratamiento inmediato y específico de la gravedad de la reacción. La adrenalina es el tratamiento específico y de primera línea de la anafilaxia.
- 3.- Observación continua y re-evaluación del paciente para aplicar el tratamiento requerido en cada momento.
- 4.- Prevención y tratamiento de futuras reacciones.

Debe realizarse un adiestramiento del paciente y su familia en el reconocimiento y el manejo de las reacciones, especialmente de las anafilácticas (Muraro A, *et al*; 2007).

#### **1.3.8.4. Perspectivas de futuro en el tratamiento de la alergia a leche de vaca**

##### **1.3.8.4.1 Alimentos hipoalergénicos**

Son aquellos en los que se ha reducido su capacidad alergénica por alteración en la estructura de los epítomos alergénicos, disminuyendo así el riesgo de reacción de reacción al ser consumidos por pacientes alérgicos.

Se puede obtener alimentos hipoalergénicos por procedimientos físicos como el tratamiento térmico, procedimientos químicos como la hidrólisis enzimática o por modificación genética.

##### **1.3.8.4.2 Anticuerpos anti-IgE**

Estos anticuerpos IgG recombinantes humanos impiden la unión de la IgE a los mastocitos y a los basófilos. La inyección mensual de anticuerpos anti-IgE puede inhibir parcialmente la respuesta alérgica, aumentando la dosis umbral necesaria para la reactividad clínica, y por tanto, reducir el riesgo de reacción por la ingesta inadvertida del alimento. Pero este tratamiento no conduce a la curación y son necesarias inyecciones mensuales por tiempo indefinido para mantener la protección.

##### **1.3.8.4.3 Inmunomodulación con citocinas**

Promueve modificar el sistema inmunológico favoreciendo una respuesta inmune TH1. Lee y cols administraron IL-12 recombinante encapsulada en liposomas en un modelo murino experimental, observando que podía prevenir y revertir la alergia a cacahuete. La administración oral de IL-12 redujo la IgE sérica específica, pero no se observaron cambios a nivel de las interleucinas IL-4, IL-5 (Lee SY, *et al*.; 2001).

Recientemente se ha observado con la administración de interferón gamma una inducción de tolerancia oral en pacientes con alergia grave alimentaria (Noh G, *et al*; 2009).

#### **1.3.8.4.4 Probióticos**

Son suplementos microbianos vivos con efectos beneficiosos para la salud. Los más utilizados son los lactobacilos y las bifidobacterias, que son componentes normales de la microflora intestinal humana. Diversos estudios parecen demostrar que determinadas especies de lactobacilos pueden regular la respuesta de células dendríticas hacia el desarrollo de linfocitos T-reguladores que producen un aumento en los niveles de IL-10. (Smits H.H, , *et al.*; 2005)

#### **1.3.8.4.5 Hierbas medicinales chinas**

Li y col utilizaron una mezcla de 11 hierbas, entre ellas *ling zhi*, que tiene propiedades antialérgicas y antiinflamatorias, y *wu mei* que se utiliza en los trastornos digestivos producidos por *Ascaris*, y observaron en ratones, una protección evitando la reacción anafiláctica en la prueba de provocación con cacahuete, en ratones que se les había convertido en alérgicos a éste. Además tras dos semanas observaron que disminuyeron los valores de IgE, y de la síntesis de citocinas TH2 como la IL- 4, IL-5, IL 13, sin alterarse la producción de INF-gamma (Li X.M, *et al.*; 2001). (Li XM, 2009). Por ello, estas hierbas medicinales podrían ser útiles en el tratamiento de la alergia alimentaria aunque se requieren más estudios.

#### **1.3.8.4.6 Inmunoterapia**

La inmunoterapia trata de modificar la historia natural de la enfermedad y adelantar la instauración de la tolerancia.

- Extractos de alimentos por vía subcutánea: Nelson y col. Realizaron un estudio con inmunoterapia de cacahuete. La relación beneficio/riesgo fue inaceptable, dada la alta incidencia de reacciones adversas sistémicas graves, por lo que este tipo de vacuna solo podrá realizarse cuando se consigan extractos modificados del alimento, que induzcan una tolerancia clínica y carezcan de efectos adversos o graves. (Nelson H.S, *et al.*; 1997).

- Inmunoterapia sublingual: Mempel *et al*, (2003) publicaron la realización de IT sublingual en una paciente con alergia al kivi, consiguiendo tolerancias de 1 ml, que le permitían no tener reacciones adversas con la ingesta accidental de kivi como alérgeno oculto. Enrique *et al* (2005, 2008) desarrollaron en 23 pacientes un protocolo de inmunoterapia sublingual con avellana consiguiendo aumentar la dosis umbral de tolerancia a este frutos seco.

#### **1.3.8.4.7 Inducción de tolerancia oral**

La inducción de tolerancia oral es el objetivo principal de este trabajo de investigación y se desarrolla a continuación.

### **1.4. INDUCCIÓN DE TOLERANCIA ORAL**

#### **1.4.1. Concepto**

El tratamiento de la alergia a leche de vaca comprende la dieta exenta en este alimento y derivados, así como el tratamiento de las posibles reacciones, por contacto accidental o transgresiones dietéticas. Dicho tratamiento conlleva una disminución de la calidad de vida del paciente, e incluso puede llegar a afectar al desarrollo y el estado nutricional del mismo. Por todo ello, durante los últimos años, se han llevado a cabo, diversos estudios de inducción de tolerancia oral a leche de vaca.

La inducción de tolerancia consiste en la administración progresiva del alimento sensibilizante a dosis crecientes, seguida de una fase de mantenimiento de su ingesta. Hoy día, este procedimiento trata de convertirse en una alternativa para aquellos pacientes que no evolucionan espontáneamente hacia la tolerancia oral (Patriarca G, *et al*, 2003), (Meglio P, *et al*; 2004).

No se deben confundir los términos inducción de tolerancia oral, desensibilización e inmunoterapia oral. La inducción de tolerancia se reserva para aquellos pacientes en los que el fin sea alcanzar la tolerancia del alimento, sin precisar la ingesta diaria y constante de dicho alimento; es decir, que una vez finalizado el protocolo de inducción de tolerancia, el paciente, independientemente de que tome o no diariamente el alimento, mantenga la tolerancia alcanzada. El término “tolerancia” se define como la pérdida permanente de la reactividad a una sustancia a la que previamente se era alérgico o intolerante.

El término “desensibilización” se utiliza para definir el proceso de tolerar mayor cantidad de la sustancia alergénica tras el tratamiento. La persistencia de la desensibilización, requiere del mantenimiento de dicha exposición. Si la exposición se interrumpe, antes o después puede haber una pérdida de la desensibilización.

Cuando se aplica el término de desensibilización, implica que para el mantenimiento de la tolerancia, se debe administrar de forma diaria el alérgeno cuya tolerancia queremos alcanzar. Por tanto, en un paciente desensibilizado, cuando la administración del alimento cesa, la tolerancia desaparece.



Finalmente el término “inmunoterapia oral” se debe aplicar para aquellos protocolos, en los que la administración del alimento se lleve a cabo de forma similar a la inmunoterapia con aero-alergenos, administrándolo de forma estandarizada, a nivel sublingual u oral.

En la literatura actual, se acepta el término de Inducción de tolerancia oral (ITO) de alimentos como el más apropiado cuando nos referimos a este tipo de protocolos, reservándose el término Inmunoterapia oral, cuando se habla de una forma más generalizada de este tipo de tratamiento etiológico de la enfermedad alérgica.

#### **1.4.2. Antecedentes históricos**

En la inmunoterapia oral con leche de vaca, existen desde su inicio, dos grandes grupos de protocolos: los que utilizan pautas convencionales, y los que usan pautas rápidas o *rush*. Los primeros protocolos de inducción de tolerancia se caracterizaron por una fase de inducción de tolerancia bastante larga, en torno a 6-8 meses (Patriarca G, *et al*; 1984). Posteriormente aparecieron de forma minoritaria protocolos tipo *rush*, que son aquellos en los que se alcanza la inducción de tolerancia en pocos días, (Bauer A *et al*, 1999). Se pueden alcanzar tolerancias tanto con protocolos convencionales como tipo *rush* (Niggemann B, *et al*; 2006).

Han sido, sin embargo, los protocolos de inducción de tolerancia convencionales, con una fase de inducción de varias semanas, los que se han llevado a cabo mayoritariamente. La razón para ello es que en los protocolos ultra-rápidos, en general, la tasa de efectos adversos es mucho mayor, así como la necesidad de hospitalización del paciente, por lo que estos últimos protocolos se han llevado a cabo de forma excepcional.

A continuación se hace una evaluación de los principales protocolos de inducción de tolerancia oral, en pacientes con alergia a leche de vaca.

Patriarca *et al*. fueron los pioneros en publicar en la década de los 80, protocolos de inducción de tolerancia oral en pacientes con alergia a leche de vaca, que no alcanzaban la tolerancia espontánea. En las décadas siguientes, han continuado realizando la inducción de tolerancia alcanzando su serie de 59 pacientes, con diversas alergias a alimentos, un éxito del 83% (Patriarca G, *et al*; 2003, 2007). En dicha serie, se realiza la inducción de tolerancia a leche de vaca en 13 de los 59 pacientes, consiguiendo que el 70%, lleguen a tolerar 120 ml de leche de vaca, al finalizar un protocolo de duración media de 4 meses. Tres de los pacientes con alergia a leche de vaca, tuvieron que abandonar el protocolo por efectos adversos graves, (Patriarca G., *et al*; 2003)

Meglio *et al*, llevaron a cabo un proceso de inmunoterapia oral en 21 niños, consiguiendo que toleraran 200 ml de leche de vaca el 71% (15 pacientes), siguiendo un protocolo de 6 meses de duración. Durante el proceso de desensibilización, la mitad de los niños sufrieron

efectos adversos pero que fueron fácilmente controlables con el uso de antihistamínico oral como cetirizina. (Meglio P. et al, 2004) refieren, asimismo, que 3 niños consiguieron tolerar la ingesta de 40 a 80 ml de leche de vaca. Los autores valoran la tolerancia de esta ingesta menor de leche de vaca, ya que permiten tolerar trazas de leche de vaca en múltiples alimentos, disminuyendo por tanto la probabilidad de que los pacientes padezcan reacciones adversas por contactos accidentales de leche de vaca o trasgresiones inadvertidas por etiquetado inadecuado, mejorando así su calidad de vida. Estos mismos autores, han realizado en los pacientes que siguieron su protocolo de inducción oral a leche de vaca, un seguimiento a lo largo de los 4 años posteriores. Observaron, en el grupo de 15 pacientes que habían llegado a alcanzar la tolerancia tras el protocolo de inducción, ocho seguían tolerándola. De los 7 pacientes restantes, que a lo largo del proceso de inducción habían tenido efectos adversos concomitantes, cinco continuaban siendo tolerantes y dos habían suspendido la ingesta de leche de vaca. De forma similar, dos de los tres pacientes que habían alcanzado una tolerancia parcial de leche de vaca, habían suspendido su ingesta total cuatro años después, (Meglio P. et al; 2008)

En nuestro país Zapatero et al. (2008) han publicado una de las mayores series de inducción de tolerancia oral con leche de vaca. Su protocolo se ha realizado en 18 pacientes, mayores de 4 años de edad y con alergia confirmada a leche de vaca mediante prueba de provocación positiva. El protocolo se inicia con una dosis de 0,05 ml de leche, alcanzando 1 ml al finalizar el primer día de tratamiento. La dosis se va incrementando semanalmente en el hospital, hasta alcanzar tolerancia de 200 ml de leche de vaca, manteniendo esta ingesta una vez al día. Al finalizar el protocolo 16 de los 18 pacientes toleraron entre 200 y 250 ml por día. La duración media del protocolo fue de 14 semanas. El tratamiento fracasó en un paciente por síntomas adversos recurrentes, con la dosis de 2 ml, y otro paciente alcanzó la dosis de 40 ml de leche de vaca. Durante el protocolo, 11 pacientes (68.75%) presentaron síntomas adversos. Ocho de estos 11 pacientes tuvieron síntomas leves, que no requirieron tratamiento, mientras que en 3 pacientes, los síntomas fueron más importantes, como urticaria, vómitos, tos, disfonía, requiriendo el uso de adrenalina. Dos pacientes precisaron además tratamiento concomitante con corticoides orales y antihistamínicos. Evaluados estos pacientes un año después de completar el protocolo, todos ellos continúan realizando una dieta libre en leche de vaca y derivados. Los protocolos de pauta rápida fueron diseñados para alcanzar la tolerancia de la dosis total de leche, en pocos días. Su principal inconveniente es la frecuencia de reacciones sistémicas durante realización, por lo que el manejo de este tipo de inducción de tolerancia oral requiere unidades altamente especializadas en el manejo de la alergia a alimentos.

Bauer et al, (1999) llevaron a cabo uno de los primeros estudios de inducción de tolerancia con pauta rush, en una paciente de 12 años de edad, que presentaba urticaria y angioedema generalizado con pequeñas cantidades de leche de vaca. El protocolo comenzaba con dosis de 0,01 ml de leche, y de forma progresiva, cada 20 min, se iba doblando la dosis de leche administrada, hasta completar el protocolo, alcanzando una tolerancia de 200 ml de leche de vaca, el quinto día de tratamiento.

En España, el grupo del Dr Martorell (2005), realizó un protocolo de inducción de tolerancia con pauta rush en 4 niños, con una eficacia del 100% y una tasa de efectos adversos en el 50% de los pacientes, de intensidad leve-moderada.

En otro estudio posterior de este grupo (2006), se realiza un protocolo de inducción oral en pacientes con alergia a leche de vaca, aplicando un protocolo convencional en 4 de ellos, y un protocolo rush en los 3 restantes. Las conclusiones del estudio, es que todos los pacientes alcanzaron la tolerancia de la dosis final de leche de vaca, pero en los pacientes con la pauta rush, el número de reacciones adversas fue mayor que en el grupo de pacientes con pauta convencional.

Más recientemente, Doberstein K et al, (2008), realizan un protocolo de pauta rápida con 9 pacientes. El protocolo utiliza una dosis inicial, que es 1/100 veces la dosis a la cual fue positiva la provocación doble ciego controlada con placebo con leche de vaca. Posteriormente, esta dosis se va incrementando cada 2 horas, con 3 a 5 tomas diarias, según la tolerancia del individuo. Seis pacientes alcanzaron la dosis máxima de 200 ml leche de vaca entre 3 y 7 días tras el inicio del protocolo. Se administraron entre 5 y 38 dosis, con una media de 18 dosis para alcanzar la tolerancia. Todos los pacientes experimentaron efectos adversos, como prurito oral, prurito cutáneo, estornudos o urticaria leve que no precisaron medicación. Un paciente tuvo disnea moderada que remitió con la toma de salbutamol, Ningún paciente requirió adrenalina o administración de corticoides.

Staden et al, (2008) realizan un estudio similar en 9 pacientes, con edades comprendidas entre los 3 y 14 años de edad, y una alergia IgE mediada a leche de vaca, comprobada con prueba de provocación doble ciego controlada con placebo. La dosis inicial es 100 veces inferior a la dosis positiva en la provocación, alcanzando 6 de los 9 pacientes la dosis de 120 ml en menos de una semana de protocolo. Todos los pacientes tuvieron durante la inducción de tolerancia oral síntomas leves de prurito oral que no requirieron medicación. Los tres pacientes restantes no alcanzaron la dosis total de leche de vaca, sino dosis entre 3 y 40 ml de leche de vaca.

En los estudios revisados hasta el momento, la mayoría de los autores utilizan la administración oral de leche de vaca, pero también se ha utilizado la vía sublingual.

Así, Boisseu et al, (2006) desarrollaron un protocolo de inmunoterapia sublingual con leche de vaca en 8 pacientes, alcanzando tolerancia en todos ellos tras 6 meses de tratamiento. Esta vía de tratamiento se ha seguido con éxito en otras alergias alimentarias como los frutos secos por Enrique et al, (2005, 2008) o con el melocotón (Fernández-Rivas M, 2010).

### **1.4.3. Situación actual del tema**

#### **1.4.3.1. Protocolos ITO con grupo control**

Una de las principales preocupaciones es conocer la eficacia de los protocolos de inducción oral. Para ello, se debe comparar a los pacientes que siguen dicho protocolo, con pacientes de un grupo control, de similares características, para observar la tolerancia espontánea de este grupo. Debido a que la evolución natural de la alergia a leche de vaca es hacia la tolerancia en un gran número de casos, debemos conocer el posible sesgo de esta evolución benigna de la enfermedad, al evaluar la eficacia de los protocolos de inducción de tolerancia oral. Así Longo et al (2008), realizó un estudio aleatorizado con grupo control, en 60 pacientes con alergia grave a leche de vaca, de edades comprendidas entre los 5 y los 17 años de edad, con niveles de IgE específica, entre 85 y 100, y dosis positiva inferior a 1 ml en la prueba de provocación doble ciego controlada con placebo. Los autores dividieron a los pacientes en dos grupos: a 30 de ellos, les realizaron una terapia de inducción de tolerancia oral con leche de vaca, mientras que a los otros 30, les prescribieron dieta exenta en leche de vaca y derivados durante 1 año. En los pacientes del grupo activo, la primera fase del estudio se llevaba a cabo en el hospital, con la administración durante 10 días, de dosis crecientes cada día y con varias dosis por día. Tras finalizar esta fase, los pacientes realizaban el incremento en su domicilio, aumentando 1 ml cada dos días. Al evaluar a los pacientes un año después, el 36% de los pacientes del grupo activo toleraba por completo la leche de vaca, el 54% podía tomar pequeñas cantidades que variaban entre 5 y 150 ml de leche, y el 10% había sufrido un fracaso del protocolo, por presentar de forma recurrente patología respiratoria o abdominal. En el grupo control, los 30 pacientes un año después tuvieron una prueba de provocación positiva con leche de vaca.

Otro estudio de Skiripak et al, (2008) aleatoriza a 20 niños con alergia a leche de vaca, en dos grupos: ITO con leche de vaca o placebo. El protocolo de inducción de tolerancia tiene tres fases:

1.- una fase inicial o de ascenso rápido: la dosis inicial son 0,4 mg de proteína de leche de vaca, hasta alcanzar una dosis final en esta fase de 50 mg.

2.- fase de ascenso gradual: administración diaria de la dosis tolerada en su domicilio, con incrementos cada dos meses hasta alcanzar un máximo de tolerancia de 500 mg de proteínas de leche de vaca, durante 4 meses.

3.- mantener la dosis máxima tolerada durante 3 meses.

Una vez finalizada esta fase, se realiza nueva prueba de provocación con leche de vaca en ambos grupos. La media de proteínas de leche de vaca tolerada en ambos grupos fue de 40 mg, mientras que en la provocación final con leche de vaca, el grupo activo toleró hasta 5140 mg de proteínas lácticas, mientras que el placebo siguió reaccionando con 40 mg de proteínas lácticas, siendo la diferencia estadísticamente significativa.

#### **1.4.3.2. Protocolos ITO con periodo de eliminación de leche tras alcanzar tolerancia**

Conforme se han ido realizando protocolos de inducción de tolerancia, una de las principales preocupaciones, ha sido saber, si la tolerancia alcanzada al alimento es un efecto permanente o transitorio. Ya en 2005, Rolinck-Werninghaus et al realizaron en tres pacientes, una inducción de tolerancia con leche y con huevo, Tras alcanzar la dosis de tolerancia, realizando el protocolo entre 37 y 56 semanas, iniciaron dieta exenta en el alimento al que se había inducido tolerancia durante dos meses. Finalizado este tiempo, se realizó prueba de provocación oral en dos de los tres pacientes, los cuales presentaron síntomas sistémicos, de intensidad moderada, similares a los previos al proceso de inducción de tolerancia oral.

Staden et al, (2007) realizaron un protocolo de inducción de tolerancia oral, seguida de un periodo de eliminación en una serie más numerosa. El estudio estaba formado por 45 pacientes, 25 de los cuales siguieron un protocolo de inducción de tolerancia, y un grupo control de 20 pacientes que realizaron una dieta de eliminación.

El grupo activo realizó el protocolo en 7 meses de media. Una vez alcanzada la tolerancia se reevaluó a los pacientes 21 meses después. Los pacientes del grupo activo, iniciaron una dieta de eliminación durante dos meses, pasado este tiempo se re-provocaron con leche de vaca. Un 36% de los niños toleraron la segunda provocación con leche de vaca, un 12% que había tolerado durante el protocolo de inducción, tuvo síntomas tras la dieta de eliminación, un 16% respondieron de forma parcial durante el protocolo de inducción. Del grupo control, que únicamente había realizado dieta exenta en leche de vaca, toleraron el 35%.

Estos hallazgos sugieren, que la inmunoterapia oral no parece que cambie el curso natural de la alergia a leche de vaca cuando se interrumpe. No obstante, tras realizar el protocolo de inducción, la mayoría de los pacientes tolera cantidades mayores de leche de vaca que antes, lo que puede llevar a disminuir la posibilidad de sufrir trasgresiones accidentales y

reacciones mortales o muy graves con la toma inadvertida de pequeñas cantidades de leche de vaca.

#### **1.4.3.3. ITO con alimentos calentados**

Recientemente se ha iniciado una aproximación nueva a los protocolos de inducción de tolerancia. Se realiza utilizando el alimento calentado previamente. El calentamiento de los alimentos modifica la estructura de los alérgenos alimentarios, pudiendo modificar su alergenidad. Por ello, diversos autores, (Knowak A, et al; 2009) (Kim JS, et al 2011), han utilizado leche calentada a 100°C en la inducción de tolerancia oral. El calentamiento del alimento destruye los epítopos conformacionales. Tras la inducción con alimento calentado a altas temperaturas, en forma de bizcocho o repostería horneada con cantidades crecientes de leche, que era sometida a altas temperaturas, los autores observan una disminución de la IgE específica, así como una disminución del tamaño de las pruebas cutáneas, y un aumento de los niveles de IgG4.

#### **1.4.3.4. ITO con mezcla de leches de vaca, oveja y cabra**

Un hallazgo observado tras realizar los protocolos de inducción de tolerancia con leche de vaca, es que los pacientes que alcanzan la tolerancia de 200 ml de leche de vaca, toleran también el queso de vaca, pero pueden no tolerar los quesos de cabra y de oveja. En numerosos productos como las pizzas hay mezclas de diversos tipos de queso. Por ello, algunos autores como el grupo italiano de Nucera (2008) se plantea realizar un protocolo de inducción de tolerancia utilizando una mezcla de leche de vaca, oveja y cabra, en un paciente de 6 años con reacciones adversas a leche de vaca y cabra.

El protocolo de inducción de tolerancia con ambas leches se llevó a cabo durante 12 días y posteriormente el paciente tuvo test de provocación oral negativos con ambas leches.

### **1.5. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

La alergia a leche de vaca, afecta a un porcentaje importante de niños en la primera infancia, ya que se ha estimado por diversos autores que puede afectar 1.2% de los niños en su primer año de vida (Host A, et al; 2002)

Resultados similares a los obtenidos en el estudio español del Hospital Universitario La Paz, obteniéndose una incidencia de alergia a leche del 1.9% de niños de un año de edad, (García Ara MC, et al; 2003).

Aunque el pronóstico de la alergia a leche de vaca, es favorable, dado que en la mayoría de los casos, la evolución es hacia la tolerancia espontánea, ésta no se consigue en todos los

casos. Así, Celik-Bilgili S et al, (2005) refieren que a los 3 años de edad, el 30% de los niños permanece con alergia a leche de vaca.

En un estudio realizado por el Comité Español de Alergología Pediátrica e Inmunología Clínica, Martorell A, (2005) realizando un seguimiento durante 4 años a pacientes con alergia a leche, observaron que el porcentaje de niños que toleraron a los 12 meses fue del 32%, a los 2 años del 70% y a los 3 años del 80%. otros autores españoles como Alonso E, et al (2001) cifraron en un 18% el porcentaje de pacientes con alergia a leche de vaca que persiste siendo alérgico al llegar a la adolescencia.

Por tanto, en base a los diversos estudios de pronóstico, existe un porcentaje considerable de pacientes, en los que la única alternativa terapéutica es realizar un protocolo de inmunoterapia con leche de vaca.

Nos encontramos, por tanto, ante una enfermedad que puede cursar de forma crónica, cuyo único tratamiento es la eliminación estricta del alimento de la dieta, lo cual, en muchas ocasiones no es posible, dando lugar a la aparición de reacciones adversas que pueden ser graves, y, por otro lado, a una disminución de la calidad de vida del paciente. En las series de anafilaxia más recientes, la alergia a alimentos, es la primera causa de anafilaxia en la infancia y la juventud.(Guía de Actuación en Anafilaxia. GALAXIA, 2010).

Por otro lado, tras revisar los distintos protocolos de inducción de tolerancia, hay una gran diversidad, pero su denominador común, es que son protocolos que exigen un gran número de visitas y que muestran un porcentaje considerable de reacciones durante su realización. Por todo ello, considero necesario evaluar qué pacientes con alergia a leche de vaca, son más subsidiarios de beneficiarse de un protocolo de inducción de tolerancia oral, así como identificar aquellas variables que pueden influir en que una inducción de tolerancia sea más complicada.

## **1.6. OBJETIVOS**

- 1.- Estudiar las diferencias clínicas e inmunológicas entre pacientes que alcanzan la tolerancia de forma espontánea, y pacientes en los que persiste la alergia a leche de vaca, al menos dos años después del diagnóstico inicial de alergia a leche.
- 2.- Realizar en el grupo de pacientes con alergia persistente a leche de vaca, un protocolo de inducción de tolerancia oral, evaluando la eficacia y la seguridad del mismo, así como los cambios inmunológicos que se producen tras su realización.
- 3.- Predecir qué variables indican una evolución hacia la alergia persistente a leche de vaca, así como poder determinar qué parámetros clínicos o analíticos determinan mayores probabilidades de éxito en la terapia de inducción oral con leche de vaca.

## **2. PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS**

### **2.1. MÉTODOS**

#### **2.1.1. Población a estudio**

La muestra inicial del estudio se compone de 52 pacientes con diagnóstico de alergia IgE mediada a leche de vaca y al menos dos años de seguimiento en la Consulta de Alergia Infantil del Hospital Universitario La Paz.

El diagnóstico de alergia IgE mediada a leche de vaca, se basa en una historia clínica concordante con esta patología, determinación de IgE específica a PLV mediante pruebas cutáneas y/o determinación de IgE por el sistema CAP (Phadia, Suecia), así como prueba de provocación abierta con leche de vaca en el momento inicial de la reacción clínica con leche por primera vez, y/o en algún momento a lo largo del seguimiento mínimo de 2 años de estos pacientes.

Únicamente quedaban excluidos de tener al menos una provocación positiva con leche de vaca desde la reacción inicial con leche hasta el momento de inicio del estudio, aquellos pacientes con clínica grave de anafilaxia, o aquellos que en la determinación inicial de IgE específica a PLV, presentaban valores superiores a 2,5 kU/L, para al menos una de las proteínas lácticas (García-Ara C et al, 2001).

##### **2.1.1.1. Criterios de inclusión**

- Diagnóstico positivo previo de alergia a leche de vaca, cumpliendo los criterios mencionados anteriormente.
- Tener al menos 2 años de edad y menos de 12 años.
- Consentimiento informado por escrito de los padres o tutores para realizar prueba de provocación controlada doble ciego con placebo con leche de vaca en el momento inicial del estudio.
- Si dicha provocación fuese positiva, consentimiento informado por parte de los progenitores o tutores legales del paciente, para iniciar protocolo de Inducción de Tolerancia Oral (ITO).



### 2.1.1.2. Criterios de exclusión

- Paciente sin diagnóstico de alergia mediada por IgE a PLV siguiendo los criterios previos, incluyendo a los pacientes con clínica sospechosa de enteropatía gastroalérgica o proctitis por leche de vaca.
- Pacientes con Inmunodeficiencias, enfermedades graves o déficits nutricionales severos.

### 2.1.2. Protocolos del estudio

#### 2.1.2.1. Historia clínica

El modelo de historia clínica utilizada se presenta en el Anexo 1.

En el estudio alergológico, se realizan pruebas cutáneas mediante *prick test* y determinación de IgE específica a los alérgenos mostrados en la tabla 12.

Tabla 12.- Estudio alergológico

	Prueba cutánea (mm)	Determinación de IgE
LECHE	X	X
ALA	X	X
BLG	X	X
BSA	X	X
Caseína	X	X
Clara de huevo	X	X
Otras	*	*

\* Según la historia clínica.

#### 2.1.2.2. Pruebas cutáneas

Las pruebas intraepidérmicas se han realizado con leche entera y sus fracciones proteicas, BLG, ALA, BSA y caseína según técnica estandarizada, utilizando como control positivo la histamina, y como control negativo el suero salino.

Debido al alto porcentaje de coexistencia de sensibilización a huevo en pacientes alérgicos a leche de vaca, se realizaba a todos los pacientes una prueba cutánea prueba intraepidérmica frente a clara de huevo.

Los extractos para leche de vaca y huevo, fueron suministrados por Leti (España), mientras que los extractos de las proteínas aisladas fueron fabricados en el Laboratorio de Inmunoalergia del Hospital Universitario La Paz. Las pruebas cutáneas con proteínas

aisladas se realizaron a la concentración de 10 mg/ ml de ALA, BLG, BSA y caseína. Se utilizó como control positivo clorhidrato de histamina diluido al 1:100, y una solución de suero salino como control negativo. Las reacciones eran leídas a los 15 minutos. Un diámetro mayor en 3 mm al tamaño del control negativo, era considerado positivo.

#### **2.1.2.3. Pruebas in Vitro**

Para complementar el estudio alergológico, y como herramienta ideal para el seguimiento de la evolución de los pacientes del estudio, tanto en el momento de la reacción inicial con leche, como en el seguimiento, se ha realizado la determinación de IgE específica frente a PLV y clara de huevo, mediante el sistema CAP (Phadia), considerando valores positivos, aquellos superiores a 0,35 ku/L.

#### **2.1.2.4. Provocación oral abierta (POA)**

La provocación en abierto, se realizó siguiendo el protocolo aceptado en el Servicio de Alergología del Hospital Universitario la Paz, indicado más abajo, tanto en el momento inicial de la reacción clínica, como a lo largo del seguimiento de estos pacientes, previo al protocolo de ITO.

- Contraindicaciones para la realización de la POA (al menos presencia de una de ellas):

- 1.- Reacción tipo anafilaxia (afectación de 2 o más órganos y/o clínica sistémica de instauración rápida y grave) o choque anafiláctico (hipotensión, mareo, pérdida de conocimiento, edema laríngeo o de glotis) en los tres meses previos a la visita médica.
- 2.- Reacciones de urticaria generalizada en más de tres ocasiones en el mes previo a la visita, en clara relación con la ingesta de leche de vaca, con estudio alergológico previo en pruebas cutáneas y/o CAP positivo a PLV.
- 3.- Determinación de IgE específica a PLV superior a 2,5 KU/L, en el momento de la reacción inicial con leche.

#### **Protocolo de la POA con leche de vaca semidesnatada o leche de fórmula (inicio o continuación).**

Se puede observar la pauta de la provocación en la tabla 13.

Tabla 13.- Protocolo de la provocación oral abierta con leche

	Primer día	Segundo día
9 h	2 ml	60 ml
9.30 h	10 ml	120 ml
10 h	25 ml	

La POA, se realiza en el Hospital de Día de Alergología pediátrica. Previamente al inicio de la prueba, se realiza en cada paciente un examen físico, anamnesis ante posibles infecciones concomitantes y toma de medicación. Es importante recabar esta información antes de iniciar una prueba de provocación oral, puesto que la presencia de infecciones, especialmente del tracto ORL o respiratorias, pueden desencadenar los síntomas con dosis menores a las dosis positivas en una situación basal sin enfermedad, o bien, dar lugar a datos confusos en la prueba de provocación, al no poder distinguir si el estudio ha sido positivo o los síntomas son los resultantes de la enfermedad concomitante.

El interrogatorio acerca de la medicación utilizada, especialmente antihistamínicos, corticoides, antitusígenos, debe llevarse a cabo ya que pueden distorsionar la reacción alérgica durante las pruebas de provocación.

Tras la última dosis administrada, el paciente queda en observación durante un periodo mínimo de 2 horas.

#### **2.1.2.5. Provocación oral en doble ciego controlada con placebo (PODCCP)**

Previo al inicio del protocolo de ITO con leche, se ha realizado en todos los pacientes una provocación oral en doble ciego controlada con placebo. Esta herramienta diagnóstica es aceptada como prueba definitiva en el diagnóstico de las reacciones alérgicas a alimentos ("patrón oro"). La provocación en ciego se realiza con el alimento enmascarado para modificar su consistencia, olor o sabor.

- **Preparación del material para la PODCCP**

Para la preparación de la provocación en doble ciego, se ha utilizado leche de soja, cereales y aroma de vainillina. El material de la provocación se ha preparado en el laboratorio de Inmunoalergia del Servicio de Alergología. Una vez preparado, correctamente etiquetado con el nombre del paciente, se lleva al Hospital de Día de Alergia Infantil, donde ha sido administrado por la enfermera, no conocedora de la composición del alimento, siendo supervisado por el médico encargado del estudio, que también desconoce si se trata de placebo o leche de vaca, hasta el momento de completar la provocación.

Las dosis de leche de vaca se han preparado a partir de leche en polvo Sveltesse (leche en polvo desnatada, Nestlé), con concentraciones crecientes de la misma, administrándose de forma sucesiva en el día de la provocación con el producto activo:

Vaso 1: 1 mg de proteína de leche de vaca (0,03 ml).

Vaso 2: 3 mg de proteína de leche de vaca (0,1 ml de leche de vaca).

Vaso 3: 30 mg de proteína de leche de vaca (1 ml de leche de vaca).

Vaso 4: 60 mg “(2 ml de leche de vaca).

Vaso 5: 120 mg de proteínas de leche de vaca (4 ml de leche de vaca).

Vaso 6: 300 mg (equivalente a 10 ml de leche de vaca)

Vaso 7: 900 mg (equivalente a 30 ml de leche de vaca.

Vaso 8: 1800 mg (equivalente a 60 ml de leche de vaca).

Vaso 9: 3,6 gr (equivalente a 120 ml de leche de vaca).

La dosis total acumulada es 227,13 ml de leche de vaca.

- **Metodología de la PODCCP**

**Requisitos para la realización de la provocación con alimentos:**

La provocación se ha realizado estando el paciente sin enfermedades concomitantes, fundamentalmente infecciones del tracto respiratorio, crisis de broncoespasmo, gastroenteritis, rinitis alérgica, fiebre, etc., así como con la mínima sintomatología posible en los casos de Dermatitis Atópica.

Se suspende previamente la medicación que pudiera atrasar, aumentar o evitar las reacciones alérgicas o pudiera interferir en el manejo y evaluación de las reacciones, como los antihistamínicos y los corticoides orales.

Tras la información a los padres o tutores, se obtiene su consentimiento informado por escrito.

La prueba de provocación oral doble ciego controlada con placebo se ha efectuado en todos los pacientes, independientemente de su tipo de reacción clínica con los contactos accidentales previos con leche. Su realización ha sido requisito imprescindible para iniciar en los pacientes con provocación positiva con leche, negativa con placebo, el protocolo de inducción de tolerancia oral con leche de vaca.

**Contraindicaciones para la prueba de PODCCP**

La contraindicación establecida para realizar un estudio de provocación oral con un alimento sospechoso de reacción alérgica, es que el paciente haya presentado una clínica grave con

la ingesta de dicho alimento, fundamentalmente choque anafiláctico, o reacción grave con afectación de más de dos órganos y /o hipotensión.

La realización de la prueba de provocación oral doble ciego controlada con placebo, con leche de vaca, se consideró requisito indispensable para la realización posterior del protocolo de inducción de tolerancia oral con la misma.

### **Criterios de positividad en la PODCCP**

Tras cada dosis de leche o placebo se anota, la presencia de uno o más síntomas y signos en los diferentes órganos implicados en las reacciones de alergia, así como el inicio y finalización de la toma.

En la tabla 14, se esquematiza la hoja de recogida de síntomas.

Tabla 14.- Recogida de datos de las reacciones adversas durante el protocolo de provocación oral doble ciego controlado con placebo.

<b>Dosis</b>	<b>Hora inicio Hora final</b>	<b>Síntomas cutáneos</b>	<b>Síntomas digestivos</b>	<b>Síntomas Respiratorios</b>
1 <sup>a</sup> ....9 <sup>a</sup>	Inicio	O Urticaria/ AE	O Dolor abd.	O Rinorrea
	Final	O Eritema	O Prurito oral	O Tos
		O Prurito cutáneo	O Vómitos	O Broncoesp.

Se anotó además cada una de las medicaciones administradas: dosis y hora, así como si el paciente era derivado finalmente a Urgencias o ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos tras un periodo de observación.

### **2.1.2.6. Protocolo de Inducción de tolerancia oral (ITO) a leche de vaca**

- **Preparación del material para ITO**

En el proceso de ITO, se han utilizado los siguientes alimentos:

1. Leche diluida en agua al 1/100,
2. Leche diluida en agua al 1/10
3. Leche a concentración normal, semi-desnatada.
4. Bollería que contuviera leche.
5. Embutidos y charcutería.
6. Yogurt líquido bebido tipo Actimel
7. Yogures naturales o de sabores.
8. Quesos de vaca, cabra y oveja.

Asimismo desclorfeniramina para aquellos pacientes que necesitaban pre-medicación en la ITO.

- **Metodología de la ITO**

En el protocolo ITO con leche de vaca se ha seguido una pauta consistente en la administración progresiva de leche de vaca semidesnatada, primeramente diluida y luego sin diluir, que permitiera en un periodo estimado de 5 meses alcanzar la tolerancia de 2000 ml de leche de vaca.

A la vez que el paciente iba incrementando las dosis toleradas, se comprobaba la tolerancia a diferentes alimentos que contienen proteínas lácticas así como a otros derivados lácteos.

Cuando la tolerancia alcanzaba los 10 ml de leche de vaca, se permitía la ingesta de alimentos con trazas de leche. Si el paciente toleraba 25 ml de leche de vaca, se comprobaba tolerancia a embutidos como jamón de York o salchichas, así como bollería con leche (galletas de chocolate, pan de leche, etc).

Con la tolerancia de 50 ml, se comprueba tolerancia a yogurt líquido tipo Actimel, y si el paciente admite 100 ml de leche de vaca, se administra 1 yogurt natural.

Cuando la tolerancia está cercana a los 200 ml de leche de vaca, se comprueba tolerancia a quesos, primeramente queso fresco o tierno de vaca, seguido de queso de cabra y oveja.

El protocolo de ITO se detalla en la tabla 15.

Tabla 15.- Protocolo de Inducción de tolerancia oral con leche de vaca.

Día	Leche diluida 1/100	Leche diluida al 1/10	Leche pura
1	1 ml, 4 ml, 8 ml cada 20 min		
2	16 ml y 32 ml, cada 20 minutos		
3		1 ml, 2, 4, y 8 ml cada 20 min	
4		16 ml	
5		32 ml	
6			2 ml y 4 ml cada 20 min
7			8 ml
9			10 ml
10			12 ml
3ª semana			24 ml
4ª semana			Embutido o bollería con leche
5ª semana			36 ml
7ª “			50 ml
8ª “			Tolerancia yogurt líquido
9ª ”			60 ml
11ª “			75 ml
13ª ”			90 ml
15ª “			100 ml,
16ª “			Tolerancia 1 yogurt
17ª “			120 ml
19ª “			150 ml
20ª “			175 ml
21ª “			200 ml
22ª “			240 ml
23ª “			Tolerancia quesos

## 2.2. DISEÑO DEL ESTUDIO

### 2.2.1. Tipo de estudio

Es un estudio cuasiexperimental, longitudinal, con grupo control y diseño de cohortes prospectivo con respecto al momento inicial del estudio y retrospectivo con respecto al momento (basal) del diagnóstico de alergia, como se muestra en la Figura 10.

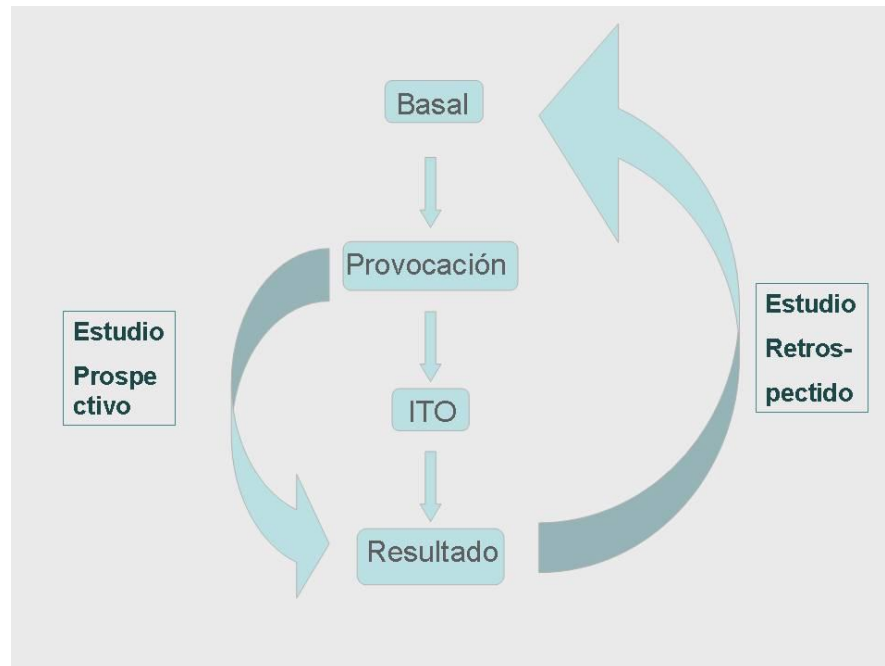


Figura 10.- Representación esquemática de los dos estudios realizados

### 2.2.2. Población objeto

Niños menores de un año diagnosticados previamente de alergia a proteínas de leche de vaca IgE mediada, en el Servicio de Alergia Infantil del Hospital Universitario La Paz.

#### 2.2.2.1. Criterios de Inclusión

- ◆ Pacientes diagnosticados de alergia a leche de vaca (con historia clínica compatible, determinación de pruebas cutáneas *prick test* y/o determinación de IgE específica a leche de vaca y sus proteínas positivas y/o prueba de provocación diagnóstica), en seguimiento desde el inicio de su patología alérgica, en el servicio de alergia el Hospital Universitario la Paz.
- ◆ Obtener el consentimiento informado por escrito de los progenitores o tutores.



#### 2.2.2.2. Criterios de exclusión

- ◆ La no firma de los padres o tutores de su consentimiento informado, para la realización de la prueba de provocación diagnóstica que se realiza en el momento inicial del estudio.
- ◆ Presencia de enfermedades graves o estar inmunodeprimido (VIH, trasplantados, leucemias...).
- ◆ Padecer enfermedades del sistema digestivo, especialmente enteropatías y cuadros de malabsorción intestinal.

#### 2.2.3. Muestra

La muestra fue extraída de la población objeto, estando formada por 52 pacientes mayores de 2 años de edad, diagnosticados previamente de alergia mediada por IgE a proteínas de leche de vaca, en el Servicio de Alergia Infantil del Hospital Universitario La Paz de Madrid.

#### 2.2.4. Desarrollo del estudio

##### 2.2.4.1. Datos basales del estudio

La muestra basal del estudio, está formada por 52 pacientes diagnosticados de Alergia a Proteínas de Leche de Vaca (APLV), y en seguimiento desde su primera reacción clínica con leche de vaca e el servicio de Alergia Infantil, del Hospital Universitario La Paz.

En el momento de entrar en el estudio se recopilan todas las variables recogidas desde la reacción inicial con leche de vaca y durante las revisiones posteriores cada 6-12 meses, hasta llegar a los 2 años de edad, momento en el que se inicia este estudio con una prueba de provocación diagnóstica doble ciego con leche de vaca, y controlada con placebo.

En la recogida de datos basales, se registran datos clínicos como transgresiones o contactos accidentales con leche de vaca, reacciones alérgicas a otros alimentos, existencia de otras situaciones de carácter atópico, como la dermatitis atópica, el asma bronquial y la sensibilización alérgica a inhalantes. Se recogen asimismo, variables epidemiológicas de interés como son: el hábito tabáquico en su domicilio, el número de hermanos, la asistencia a guardería, si habían recibido lactancia materna, la presencia de animales en domicilio y los antecedentes familiares de atopia.

Además de la historia clínica, se realizan a todos los pacientes pruebas cutáneas intraepidérmicas (*prick-test*) con alimentos: leche de vaca y sus proteínas, clara de huevo, merluza, lenteja, cacahuete y plátano, así como a inhalantes: *Dermatofagoides pteronissymus*, *Alternaria*, pólenes de *Lolium*, de olivo y de arizónica, epitelios de perro y gato. Se realiza extracción sanguínea para determinación de IgE total y específica para

leche de vaca, así como para el resto de alimentos y los inhalantes probados, cuando la prueba cutánea ha resultado positiva.

#### **2.2.4.2. Momento inicial del estudio**

El estudio se inicia con la prueba de provocación diagnóstica con leche de vaca, en doble ciego, controlada con placebo (PODCCP).

Esta prueba se ha realizado en 52 pacientes, de los que 11 toleraron la ingesta de 200 ml de leche de vaca, constituyendo el **Grupo Control** del estudio, siendo pacientes alérgicos a PLV en los que se ha instaurado ya una tolerancia natural a la leche de vaca, mientras que los 41 restantes, han tenido la prueba de provocación con leche de vaca positiva, formando el denominado **Grupo Sintomáticos**, es decir, pacientes que a la edad de 3 años continúan con alergia a leche de vaca.

En este punto se analizaron posibles diferencias tanto a nivel clínico como analítico, entre el grupo de pacientes que había evolucionado hacia la tolerancia espontánea, y el grupo de pacientes en los que la alergia a leche de vaca se mantenía de forma persistente.

El objetivo de este primer análisis es evaluar posibles factores pronósticos para alcanzar la tolerancia espontánea a la edad de 3 años, en los pacientes con alergia a leche de vaca.

#### **2.2.4.3. Protocolo de Inducción de Tolerancia Oral a leche de vaca**

En los 41 pacientes con la PODCCP positiva a los 3 años de edad se inicia un protocolo de inducción de tolerancia oral de 6 meses de duración.

El protocolo se inicia con leche primero diluida en agua (Ver Tabla 15), posteriormente pura, administrando cantidades progresivamente crecientes. Los aumentos de dosis se realizan en el Hospital de Día del Servicio de Alergia Pediátrica, y la ingesta tolerada se debe mantener en domicilio de forma diaria,.

Durante el protocolo de inducción de tolerancia oral, se evalúan todas las reacciones adversas que ocurren en relación con la ingesta de leche de vaca, posibles situaciones desencadenantes, necesidad de premedicación, retrasos en el protocolo, aceptación por parte del paciente de los diferentes productos lácteos.

Una vez finalizado dicho protocolo, se clasifica a los pacientes del Grupo Sintomáticos en dos subgrupos:

- ◆ **ITO no complicada:** son aquellos pacientes que han logrado tolerar al menos 200 ml de leche de vaca, en el plazo de tiempo estimado, con menos de 5 reacciones adversas, siendo éstas de carácter leve o moderado.
- ◆ **ITO complicada:** incluye a aquellos pacientes que no han alcanzado la tolerancia de 200 ml, o que lo han hecho en más tiempo del programado y/o en aquellos que han

tenido mas de 5 reacciones adversas o han precisado en alguna ocasión el uso de adrenalina.

En estos dos subgrupos según su respuesta al tratamiento, se evalúan las posibles diferencias entre variables clínicas, epidemiológicas y analíticas.

Finalmente se establecerán **árboles de decisión**, que permitan desde antes de iniciar una terapia de inducción de tolerancia oral, saber si ésta va a tener éxito con este protocolo, o está abocada al fracaso. En ese caso ese grupo de pacientes necesitará realizar otro protocolo de inducción de tolerancia oral, con el objetivo fundamental de mejorar el pronóstico final del paciente.

En la Figura 11 se representan esquemáticamente las etapas del estudio.



Figura 11.- Representación esquemática del Diseño del Estudio

### 2.2.5. Variable dependiente del estudio (variable respuesta)

La variable dependiente del estudio es la respuesta al tratamiento de inducción de tolerancia (Inducción\_Tipo).

Es una variable cualitativa que tiene dos categorías:

- ◆ ITO no complicada: se define así cuando el protocolo de inducción de tolerancia ha resultado un éxito y se ha llevado a cabo en el tiempo programado.

- ◆ ITO complicada: se define de esta forma cuando se cumplen al menos una de las siguientes condiciones:
  - el protocolo de inducción de tolerancia ha fracasado, es decir, el paciente ha abandonado el estudio o lo ha finalizado, sin alcanzar la tolerancia de 50 ml de leche de vaca,
  - no se ha llegado a alcanzar la dosis total de leche de vaca, sino una tolerancia parcial superior a 50 ml de leche e inferior a 200 ml de leche de vaca,
  - el tiempo para llegar a la tolerancia total ha superado en un mes el tiempo estimado,
  - el número de reacciones adversas a lo largo del procedimiento ha sido igual o superior a 5,
  - se ha precisado usar al menos una vez adrenalina para el tratamiento de la reacción adversa.

Las variables generadas en el estudio: CodigoClin; y Estado-Final, definidas en el anexo VIII, también serán utilizadas como variables respuesta.

#### **2.2.6. Variables independientes (factores)**

Las variables independientes del estudio comprenden datos clínicos y analíticos, en diferentes momentos evolutivos: i) a nivel basal; ii) en el momento del inicio del estudio con la prueba de provocación diagnóstica doble ciego; iii) al inicio de la desensibilización y iv) al final de la desensibilización para cada niño.

En el Anexo VIII se describen las **141** variables medidas, observadas o generadas en el estudio.

### **2.3. MÉTODOS ESTADÍSTICOS**

El análisis de datos se realizará mediante el software estadístico SPSS® Statistics 17.0 y los algoritmos Clementine® 12.0.

#### **2.3.1. Estudio descriptivo de las variables cualitativas**

Se utilizará el comando *FRECUENCIAS* para la descripción de todas las variables cualitativas incluidas en el estudio en los diferentes periodos del mismo: Basal, Provocación e Inducción a la Tolerancia. Al ejecutarlo, el comando *FRECUENCIAS* construye

dinámicamente cada una de las tablas de frecuencias, que incluyen frecuencia absoluta y porcentajes de los valores de las variables categóricas seccionadas en la base de datos activa.

Para las gráficas de las variables cualitativas se utilizarán los subcomandos: **BARCHART**, que representa las frecuencias o porcentajes mediante diagramas de barras, y **PIECHART** que representa las frecuencias o porcentajes mediante diagramas de sectores.

### 2.3.2. Estudio descriptivo de las variables cuantitativas

Se utilizará el comando *DESCRIPTIVES* para la descripción de todas las variables cuantitativas incluidas en el estudio en los diferentes periodos del mismo: Provocación, Inducción a la Tolerancia, Basal y Revisiones. Al ejecutarlo, el comando *DESCRIPTIVES* calcula los estadísticos univariantes: media, desviación estándar, varianza, error estándar, curtosis, asimetría, máximo, mínimo e intervalo de variación, para las variables continuas. El comando *GGRAPH* permite elegir el conjunto de datos y las variables para las cuales se realizarán representaciones gráficas. El subcomando **GRAPHSPEC** identifica todas las fuentes utilizadas para definir las especificaciones para las gráficas, tales como histogramas con función de densidad.

### 2.3.3. Comparación de grupos de variables cualitativas respecto a una variable de clasificación

Se utilizará el comando *CROSSTABS*. Al ejecutarlo, este comando genera tablas de contingencia que muestran la distribución conjunta de dos o más variables cualitativas, de la base de datos activa, con un número limitado de valores distintos. La distribución de frecuencias de una variable se subdivide de acuerdo con los valores de una o más variables de clasificación. La combinación única de valores para dos o más variables define una celda de la tabla. Los estadísticos se calculan para cada tabla o subtabla de doble entrada. El comando *CROSSTABS* proporciona estadísticos de asociación y relación entre variables. En este trabajo se utilizará el estadístico Chi-cuadrado (**CHISQ**) que proporciona la Chi-cuadrado de Pearson, la Chi-cuadrado de máxima verosimilitud, y la Chi-cuadrado de Mantel y Haenszel. El test exacto de Fisher y la corrección por continuidad de Yates se calcularán para todas las tablas 2x2. El subcomando **BARCHART** proporciona un gráfico de barras agrupadas donde las barras representan las categorías definidas por la primera variable de una tabulación cruzada de racimo, mientras que las agrupaciones (clusters) representan las categorías definidas por la variable de clasificación (Haberman, S.J. 1978).

#### 2.3.4. Comparación de grupos de variables cualitativas respecto a una variable de clasificación

Se utilizará el comando *EXAMINE* para la descripción de todas las variables cuantitativas incluidas en el estudio en los diferentes periodos del mismo. Al ejecutarlo, el comando *EXAMINE* genera estimaciones robustas de parámetros de localización, test de normalidad, test de Levene para homogeneidad de varianzas, otros estadísticos descriptivos y diversos gráficos: histogramas (**HISTOGRAM**), diagramas de cajas (**BOXPLOT**), gráficos de normalidad (**NPLOT**). El subcomando *COMPARE* controla la comparación de los diferentes grupos mediante gráficos **BOXPLOT**. El subcomando *STATISTICS* genera una tabla descriptiva mostrando por defecto los estadísticos univariantes: media, mediana, media podada 5%, error estándar, varianza, desviación estándar, máximo, mínimo, intervalo, intervalo intercuartílico, curtosis, desviación estándar de la curtosis, asimetría y desviación estándar de la asimetría. El subcomando **CINTERVAL** controla el intervalo de confianza al 95%, por defecto, para la diferencia de medias de los grupos. (Hoaglin D.C., *et al.*; 1985). El comando *NPAR TESTS* es una colección de test no paramétricos, de los cuales se utiliza el subcomando **K-S** (Kolmogorov-Smirnov) para testar la normalidad de la muestra. En los casos en los que no se puedan aceptar las condiciones paramétricas, se utilizarán técnicas no-paramétricas, tales como el test de Mann-Whitney para la comparación entre grupos independientes mediante el subcomando **M-V** (Mann-Whitney)

#### 2.3.5. Árboles de decisión

Los métodos de segmentación resuelven problemas de discriminación y de regresión, segmentando de manera progresiva la muestra para obtener un árbol de decisión. En comparación con las técnicas clásicas resulta ser un procedimiento “No paramétrico” alternativo a los análisis:

- Análisis de Regresión
- Análisis Discriminante
- Regresión Logística

Se aplica cuando se debe “explicar” una variable respuesta  $Y$  en función de un conjunto de variables explicativas o predictivas  $X_1, X_2, \dots, X_p$ .

Tanto en segmentación, como en las técnicas anteriores mencionadas interesa conocer cuáles son las variables  $X_i$  que mejor explican o predicen  $Y$ , y cuál es la relación que las liga. En las técnicas clásicas esta relación se expresa mediante una ecuación, mientras que aquí se expresa mediante un árbol de decisión.

Un árbol de decisión es un modelo de predicción que tiene unas entradas las cuales pueden ser un objeto o una situación descrita por medio de un conjunto de atributos y a partir de esto devuelve una respuesta la cual es una decisión que es tomada a partir de las entradas. Los valores que pueden tomar las entradas y las salidas pueden ser valores discretos o continuos.

Los árboles de decisión son gráficos que ilustran las reglas de decisión. Parten de un nodo raíz que contiene todas las observaciones de la muestra. A medida que se desplaza por el árbol, los datos se ramifican en subconjuntos de datos que se excluyen mutuamente.

El algoritmo usado para la realización del árbol es el CHAID exhaustivo. Es una modificación de CHAID (Detector automático de interacciones mediante Chi-cuadrado: método que utiliza estadísticos de Chi-cuadrado para identificar divisiones óptimas (Kass, 1980)), realiza un análisis más detallado de todas las divisiones posibles de cada predictor (Biggs et al., 1991). El algoritmo examina todos los campos de la base de datos para encontrar el que proporcione la mejor clasificación o predicción al dividir los datos en subgrupos. Este proceso se aplica de forma recursiva a los subgrupos para definir otros grupos dentro de ellos, y así sucesivamente, hasta que se haya finalizado el árbol (según ciertos criterios de parada). Estos métodos presentan diferentes funciones y características en su comportamiento.

Los criterios para seleccionar la mejor variable con la mejor agrupación de sus valores se basan en:

- Maximizar una medida de asociación entre dos variables categóricas (Chi-cuadrado)
- Reducción del ERROR DE PREDICCIÓN
- Reducción de INCERTIDUMBRE

Para las variables cuantitativas se buscan divisiones de la muestra que produzcan mayores diferencias de medias (Figura5.1). Para seleccionar la variable se utilizan los estadísticos del análisis de varianza. Se particiona cada segmento de tal forma que la varianza de la variable a explicar  $Y$  en los nodos descendentes sea menor que la varianza de  $Y$  en el nodo padre.

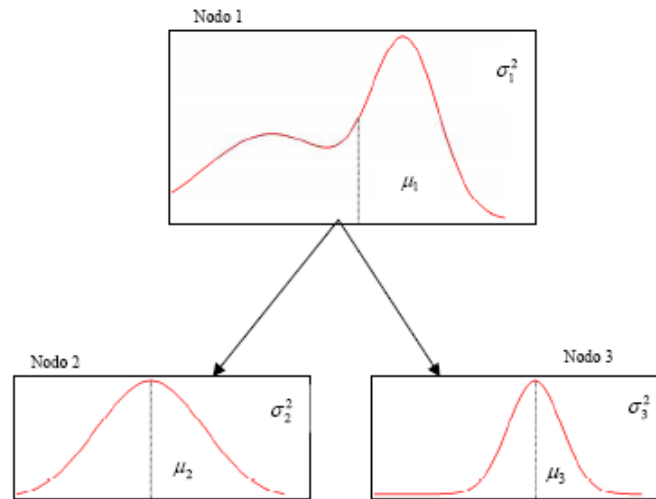


Figura 13.- Esquema de segmentación de una muestra con datos cuantitativos

El SPSS Clementine es una herramienta integrada de minería de datos, inicialmente de Integral Solutions Limited (ISL) y ahora de SPSS ([www.spss.com](http://www.spss.com)).

El entorno del Clementine está basado en nodos que se van disponiendo y conectando para formar un flujo (*stream*), traducido por Clementine también como “ruta”. Los *streams* pueden dejarse en ficheros separados (.str) o se pueden organizar en proyectos (.cpj). De hecho, tanto los *streams* como los proyectos de minería de datos se almacenan en ficheros separados que se puede abrir, modificar, reejecutar o reorganizar, y que son independientes de las fuentes de datos.

La Figura 14 muestra un ejemplo de *stream* con cinco nodos interconectados



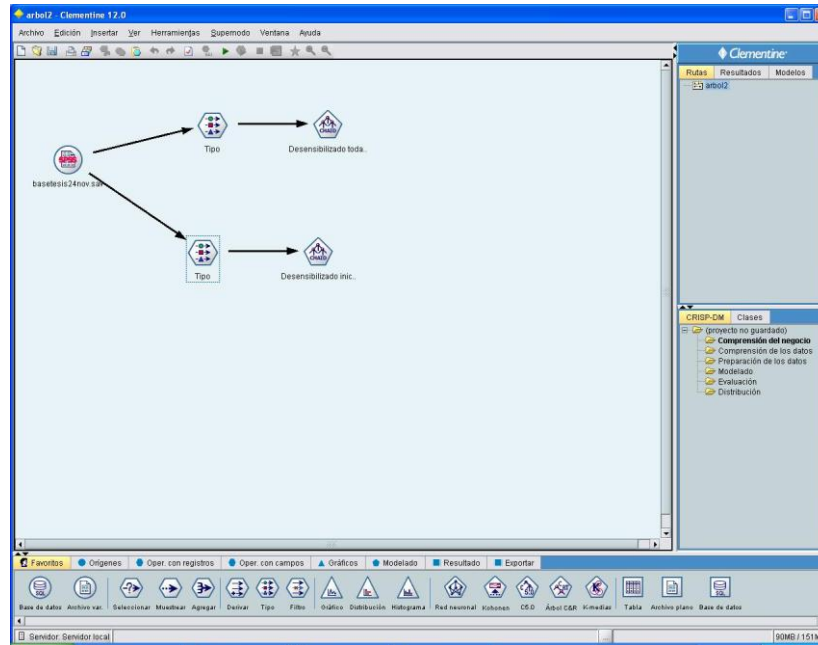


Figura 14.- Ejemplo de un diagrama de flujo utilizando la interfaz visual del Clementine®

En investigación médica se utilizan los árboles de decisión para crear reglas de decisión que indican procedimientos adecuados basándose en evidencias médicas. (Trujillano J, *et al.*; 2008), (Díez. F.J. 2008); (Zhou Xiao-Hua, 2002), (Kuo W-J, *et al.*; 2001), (Kingsford C, 2008). (Sánchez Arbolae A, 2006) En este trabajo el árbol de decisión permitirá predecir en el momento del diagnostico inicial, que pacientes tienen mas probabilidad de que la desensibilización llevada a cabo con este protocolo tenga mayor o menor complejidad.

### 3. RESULTADOS

Una vez revisada la base de datos, con los preceptivos controles de consistencia interna, a fin de corregir los posibles errores de entrada, se ha realizado el estudio estadístico. En el Anexo X se presentan los resultados analíticos completos realizados con el *software* SPSS utilizando la sintaxis que se incluye en el Anexo IX. En este apartado se recoge un resumen, referido en especial a las variables más explicativas.

#### 3.1. PRUEBA DE PROVOCACIÓN

En una cohorte de 52 pacientes diagnosticados de Alergia a Leche de vaca en el Hospital Universitario La Paz (Madrid), se ha realizado a partir de los dos años de seguimiento, una prueba de provocación doble ciego controlada con placebo, con leche de vaca.

##### 3.1.1. Descripción de las variables cualitativas

###### *Sintomatología durante la prueba de provocación (Clin-Prov)*

La prueba de provocación, en 11 pacientes fue negativa. Estos 11 pacientes habían tenido al menos una prueba de provocación positiva simple ciego previamente a esta prueba de provocación doble ciego controlada con placebo.

En los 41 pacientes restantes, en los que la provocación fue positiva, los síntomas más frecuentes fueron urticaria (13 pacientes) y anafilaxia (13 pacientes), que, en conjunto, representan el 50 % de todo el grupo.,

###### *Tratamiento recibido (Médica\_Prov):*

El 34.6% de los pacientes recibió tratamiento con antihistamínicos (n=18), el 2% (n=1) con antihistamínicos + corticoides, y el 25% de los pacientes (n=13) precisó adrenalina, corticoides y antihistamínicos.

###### *Determinación máxima de IgE específica a PLV (IgE\_Max\_Prov)*

El valor máximo de IgE específica ha correspondido a leche de vaca completa en el 56% (n=28), a caseína en el 28% (n=14), a ALA en el 10% (n=5) y a BSA en el 2% (n=1).

Un 4% (n=2) de los niños ha tenido todas las determinaciones de IgE específica a PLV negativos. Estos pacientes fueron también incluidos, ya que, hasta el momento previo a dicha prueba de provocación, habían tenido al menos una provocación positiva con leche de vaca, realizada en el curso de su seguimiento.

#### *Tendencia en la evolución de la IgE específica a PLV (Tendencia IgE Prov)*

En el momento de la provocación, la evolución de la IgE específica a las proteínas de la leche de vaca era ascendente en un 27% (n=14) de los pacientes.

#### *Dosis de provocación positiva (Dosis\_Provctg):*

Fue mayor de 5 ml en el 48% de los pacientes (25/52 pacientes), y menor o igual a 5 ml en el 31% de los pacientes (16/52). El 21% toleró 200 ml de leche de vaca (11/52 pacientes). (Figura 15).

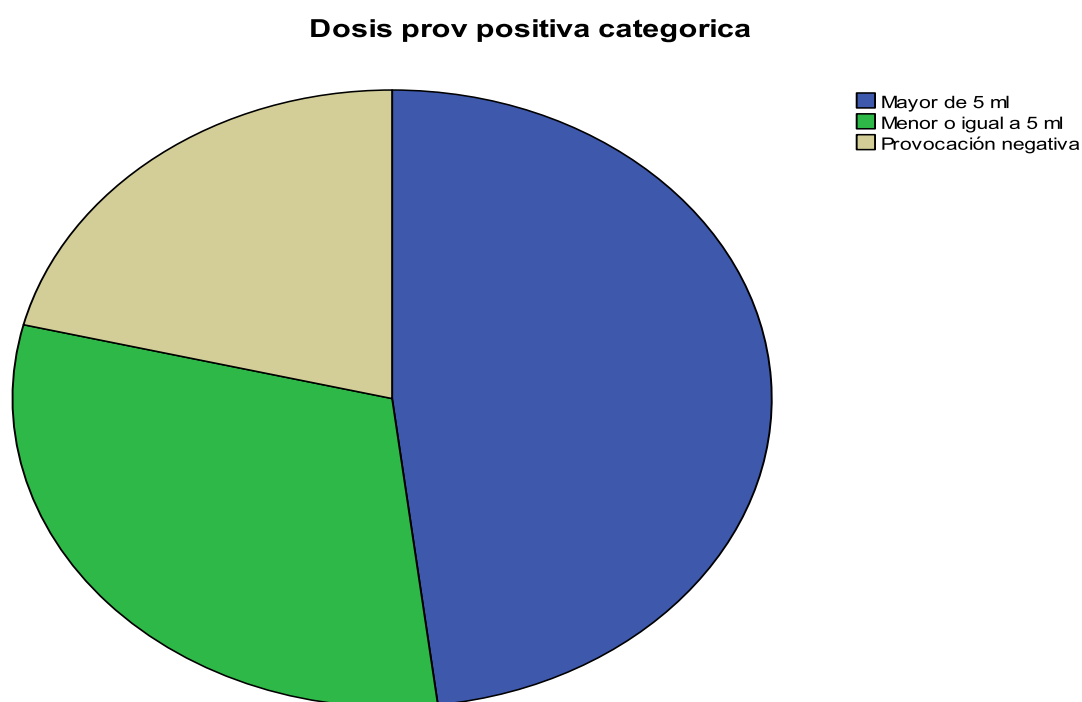


Figura 15.- Diagrama de sectores correspondiente a la variable Dosis de provocación positiva y sus categorías

#### **3.1.2. Descripción de las variables cuantitativas**

En la Tabla 16 se presentan los estadísticos descriptivos, media, máximo, mínimo, desviación típica y rango, para las variables cuantitativas en el momento de la prueba de provocación.

Como se observa, la edad media de los pacientes ha sido 3,6 años, con una mediana de 3,5 años. En el momento de la prueba de provocación, previo a su inicio, la determinación media de IgE específica a leche de vaca ha sido de 17,3 ku/l, mientras que la media de la IgE específica a la caseína ha sido de 11,3 ku/L.

Tabla 16.- Estadísticos descriptivos en el momento de la provocación

Variables	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad_Prov_Años	52	8,5	1,5	10,0	3,6	1,35
Dosis_Prov_Positiva (ml)	41	99,0	1,0	100,0	20,4	27,91
IgE_Máx_Prov (kU/L)	51	100,0	,0	100,0	17,3	23,47
IgE_Casein_Prov (kU/L)	51	100,0	,0	100,0	11,3	18,14
N válido (según lista)	41					

Como se puede observar en la tabla, los pacientes tenían una edad media superior a los tres años de edad. Se escogieron pacientes de esta edad, ya que la probabilidad de tolerancia a leche de vaca de forma espontánea, comienza a disminuir a partir de los tres años de edad por lo que el proceso de inducción de tolerancia oral, está más indicado en pacientes mayores de 3 años que no han alcanzado la tolerancia natural.

Son pacientes con una sensibilización alta a leche de vaca, ya que la IgE específica a las proteínas lácticas es de media 17 kU/L.

Los histogramas correspondientes a estas variables, así como su ajuste a la distribución normal, se muestran en las Figuras 16 a 19..

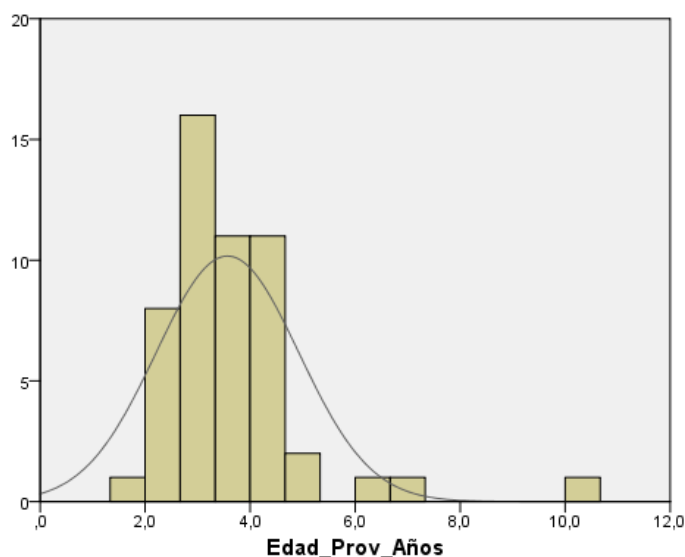


Figura 16.- Histograma correspondiente a la Edad en el momento de la provocación (expresada en años). Se observa un predominio entre tres y cuatro años.

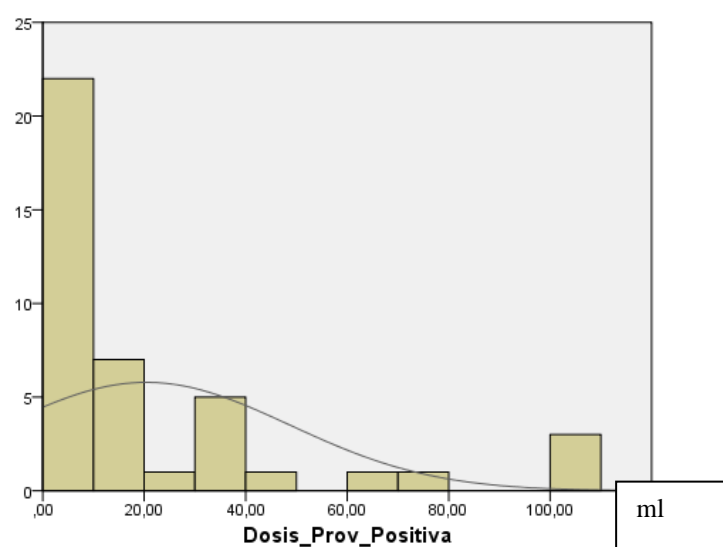


Figura 17.- Histograma correspondiente a la Dosis a la cual la provocación fue positiva (expresada en mililitros). Predominan las respuestas positivas con dosis menores de 10 ml (o 10 mg, o lo que sea)

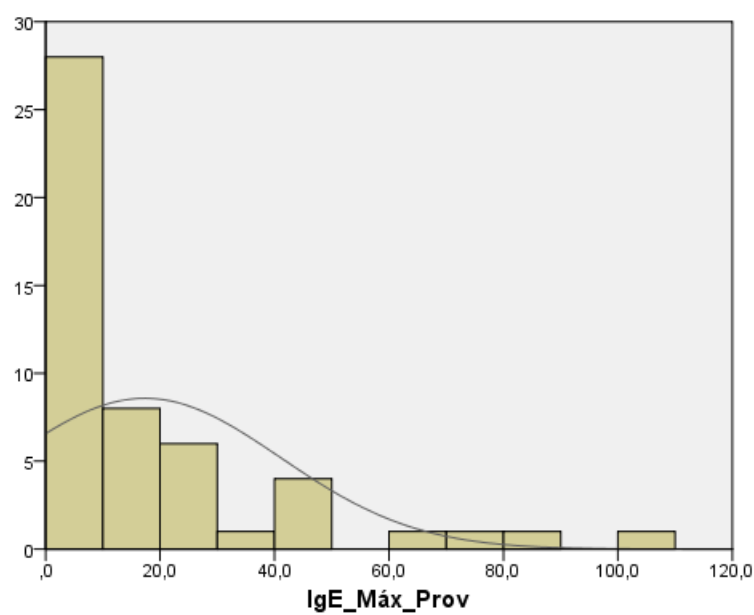


Figura 18.- Histograma correspondiente a la determinación máxima de IgE en el momento de la provocación con leche de vaca (expresada kU/L).

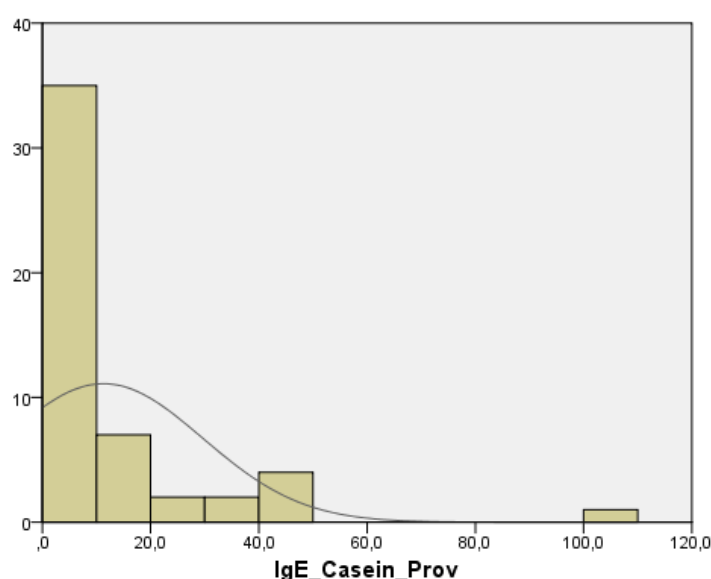


Figura 19.- Histograma correspondiente a la determinación de IgE específica a caseína en el momento de la provocación, en kU/L.

Los histogramas anteriores ponen de manifiesto que los datos correspondientes a las variables que representan no siguen una distribución normal.

Esto es debido a que la muestra es muy homogénea, la edad de casi todos los pacientes se encuentra distribuida entre los 3-4 años de edad, por ello no sigue una distribución normal. La muestra elegida debido al diseño del estudio, concentra la mayor parte de las edades de los pacientes entre los 3 y los 4 años de edad, este acúmulo de frecuencias en esta franja de edades, no se corresponde con la distribución de frecuencias de edades que siguen una curva normal.

Para contrastar analíticamente la normalidad de las distribuciones se realizó el test de Kolmogorov-Smirnov, cuyos resultados, mostrados en la Tabla 17, prueban que no se puede aceptar la normalidad de estos datos, lo que indica que se deben utilizar pruebas no paramétricas para su análisis.

Tabla 17.- Prueba de Kolmogorov-Smirnov

	Edad_Prov _Años	Dosis_Prov Positiva	IgE_Máx Prov	IgE_Casein _Prov
N	52	41	51	51
Z de Kolmogorov-Smirnov	1,310	1,729	1,643	1,905
Sig. asintót. (bilateral)	,065	,005	,009	,001

a. La distribución de contraste es la Normal

### **3.2. VARIABLE DE CLASIFICACIÓN: CodigClin**

Una vez realizada la prueba de provocación, se establecen dos grupos dentro de los 52 pacientes, 11 han tolerado la dosis máxima de leche de vaca de forma natural, (es el denominado grupo Control o tolerantes de forma natural) mientras que en los 41 restantes la provocación fue positiva (grupo Sintomáticos).

La variable generada para recoger este resultado, CodigoClin, es una variable dicotómica definida como: 1  $\equiv$  Grupo Control (GC), constituido por aquellos pacientes que han llegado a tolerar de forma espontánea la leche de vaca, y 2  $\equiv$  Grupo Sintomáticos (GS), aquellos que tres años después del diagnóstico inicial persiste el estado de alergia a leche de vaca.

A continuación, con el objetivo de poder detectar diferencias entre estos dos grupos, se establece un estudio comparativo entre ambos grupos GS y GC, en el momento de la prueba de provocación, en cuanto a variables clínicas y analíticas.

#### **3.2.1. Estudio comparativo entre grupos Control y Sintomático en el momento de la provocación**

El análisis de las variables cualitativas se realizó mediante tablas de contingencia. La prueba de la Chi-cuadrado se utilizó para contrastar posibles diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos considerados.

Se determinaron los parámetros descriptivos de las variables cuantitativas y se realizó la comparación de los dos grupos mediante la utilización de tests paramétricos (t-Student datos dependientes) o pruebas no paramétricas (Mann-Whitney).

A continuación se destacan las principales variables analíticas y clínicas y sus comparaciones entre ambos grupos.

##### **3.2.1.1. Variables analíticas**

En el momento de la prueba de provocación, (tabla 18) en los pacientes sintomáticos (GS) el valor máximo encontrado para IgE específica correspondió a leche de vaca en 26 pacientes (65%), a caseína en 11 pacientes (27.5%) y en 3 pacientes la determinación a ALA fue la mayor de todas (7.5%). En ningún paciente de este grupo la determinación de IgE específica a leche de vaca y a todas sus proteínas fue negativa. En los pacientes del grupo control (GC) la distribución de la máxima determinación de IgE era más heterogénea: así 3 pacientes presentaron su máxima sensibilización a caseína (30%), 2 pacientes a leche de vaca (20%) y 2 pacientes a ALA (20%). En un 20% de los casos los pacientes tenían todas las determinaciones negativas.

La prueba Chi-cuadrado de Pearson muestra que estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p = 0.003$ ) (tabla 18).

Tabla 18.-

	Sintomáticos	Tolerante/Control
Leche de vaca	26 (65%)	2 (20%)
Caseína	11 (27.5%)	3 (30%)
ALA	3 (7,5%)	2 (20%)

*Tendencia de la IgE específica a la leche de vaca desde la reacción inicial hasta el momento de la prueba de provocación:*

En el grupo Sintomáticos (GS) hasta el 29% (12/41 pacientes), tienen una evolución ascendente de las determinaciones de IgE específica a la leche de vaca y sus proteínas, frente al 0% de los pacientes Controles (GC). La evolución fue descendente en el 34% (14/41) de los pacientes Sintomáticos y 80% (8/10) de los pacientes controles, la evolución fue estable en el 27% (11/41) de los Sintomáticos y en el 20% (2/ 10) de los Controles.

En un 10% (4/41) de los Sintomáticos la evolución fue errática (categorizada como otros).

Un paciente control no tenía hecha determinación de IgE específica previa a la prueba de provocación doble ciego controlada con placebo.

La tendencia de la IgE específica a PLV, fue estadísticamente significativa entre Controles y Sintomáticos ( $p = 0.047$ ).

En la Figura 20 se presenta el Gráfico de barras de la variable “Tendencia de la Evolución de la IgE específica a PLV” y sus categorías, en los pacientes controles y sintomáticos.

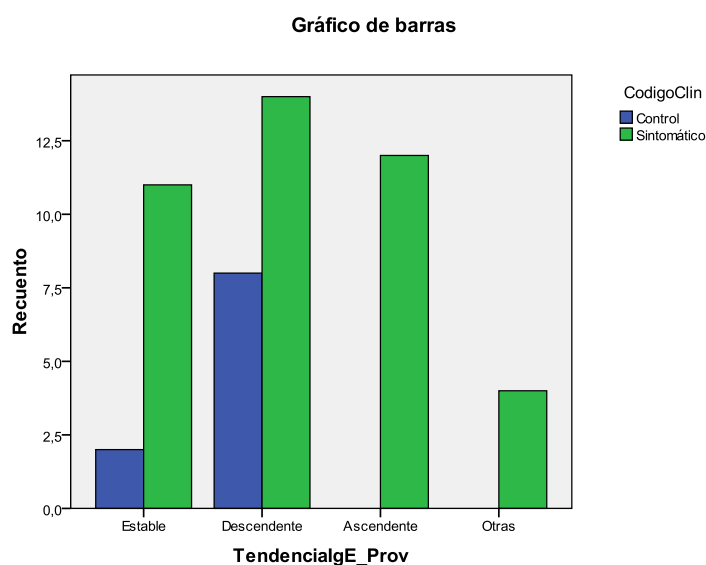


Figura 20.- Gráfico de barras de la variable Tendencia de la Evolución de la IgE específica a PLV.



### *Determinación de IgE sérica total*

Se ha analizado si en algún momento en estos pacientes habían tenido una determinación de IgE sérica total superior a 500 kU/L. Se encontró en el 29% (12/41) de los pacientes sintomáticos, pero en ningún tolerante/control. Esta diferencia ha sido estadísticamente significativa ( $p = 0,041$ ) (Figura 21).

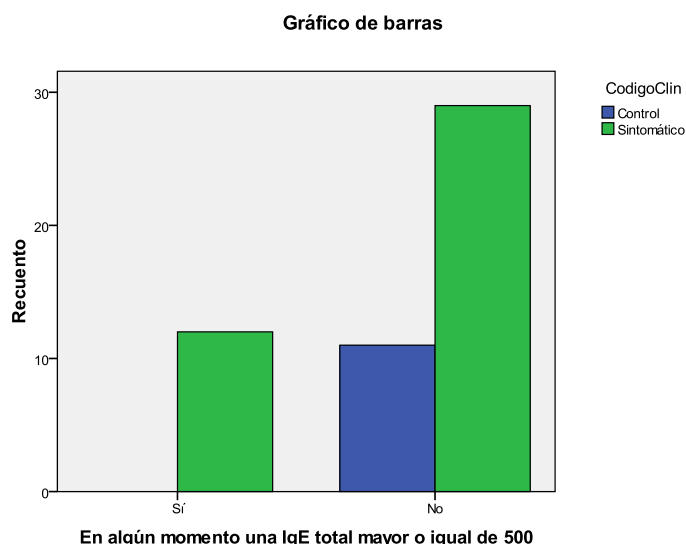


Figura 21.- Gráfico de barras de la variable En algún momento IgE total mayor o igual a 500 ku/L.

### *Valor medio de la variable IgE específica máxima a las proteínas de leche de vaca (IgE\_Máx\_Prov)*

Se realizó la medición en el momento inmediatamente previo, a la prueba de provocación, y fue de 0,9 ku/L, con una desviación Standard de 0,8 para el grupo Tolerante/Control y de 21,3 ku/L para el grupo Sintomáticos, con una desviación estándar de 24,6. La mediana en el grupo Tolerante/Control fue 0,8 ku/L frente a 12,9 kU/L en el grupo Sintomáticos. Esta diferencia entre los dos grupos ha sido estadísticamente significativa ( $p = 0,000$ ), según la prueba de Mann-Whitney.

En la figura 22 se muestra el Diagrama de Cajas correspondiente a la IgE específica máxima a PLV en el momento de la provocación en los dos grupos de pacientes, en el cual se observa la gran dispersión que presentan los datos de los pacientes Sintomáticos frente a los pacientes Tolerantes/Controles.

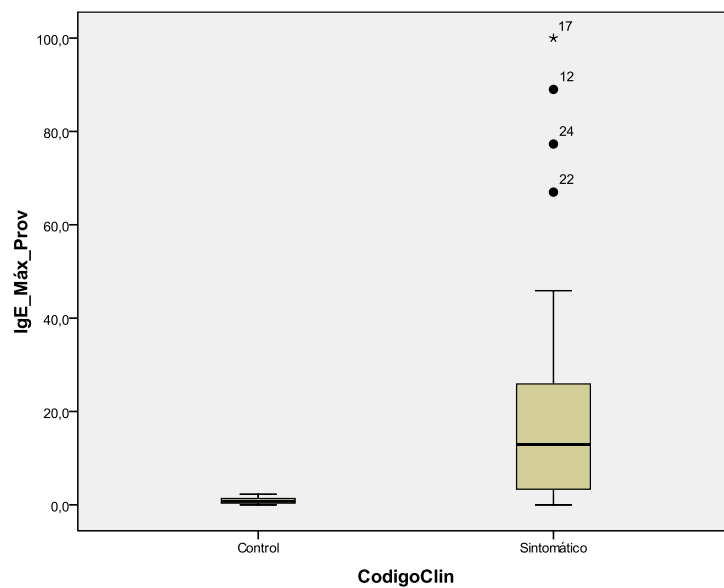


Figura 22.- Diagrama de cajas correspondiente a la variable Determinación de IgE específica máxima en el momento de la provocación.

#### **Determinación media de IgE específica frente a caseína (*IgE\_Casein\_Prov*)**

Previo a la provocación fue de 0,6 ku/L, con una desviación estándar de 0.8 para el grupo Tolerante/Control y 13,9 ku/ L y de 19,4 para el grupo Sintomáticos.

La mediana fue de 0 ku/L para el control y 6,9 ku/L para el grupo Sintomáticos. Esta diferencia entre los dos grupos fue estadísticamente significativa ( $p = 0,000$ ), según la prueba de Mann-Whitney.

En la figura 23 se muestra el Diagrama de Cajas correspondiente a la IgE específica a Caseína, en el momento de la provocación en los dos grupos de pacientes, en el cual se observa la gran dispersión que presentan los datos de los pacientes Sintomáticos frente a los pacientes Tolerantes/Controles.

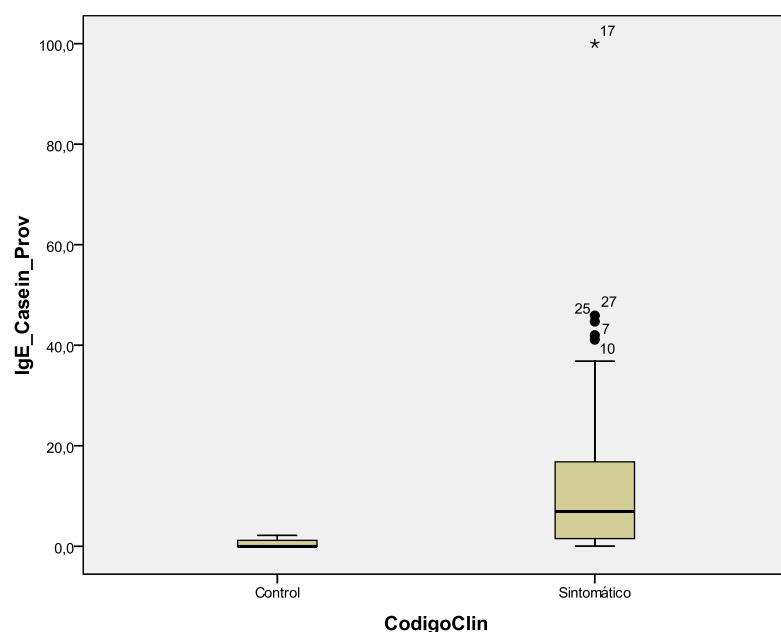


Figura 23.- Diagrama de cajas correspondiente a la variable Determinación de IgE específica a Caseína en el momento de la provocación.

### 3.2.1.2. Variables clínicas

#### *Edad en el momento de la Provocación (Edad\_Prov).*

La determinación media de edad en el momento de la provocación, fue de 2,4 años, con una desviación estándar de 0,6 años, para el grupo Tolerante/Control y 3,9 años con una desviación estándar de 1,3 años para el grupo Sintomáticos.

La mediana fue de 2.3 años para el Tolerante/control y 3.5 años para el grupo Sintomáticos. Esta diferencia entre los dos grupos fue estadísticamente significativa ( $p = 0,000$ ), según la prueba de Mann-Whitney.

En la Figura 24 se muestra el Diagrama de Cajas correspondiente a la variable Edad en el momento de la provocación en los dos grupos de pacientes, en el cual se observa la gran dispersión que presentan los datos de los pacientes Sintomáticos frente a los pacientes Tolerantes/Controles.

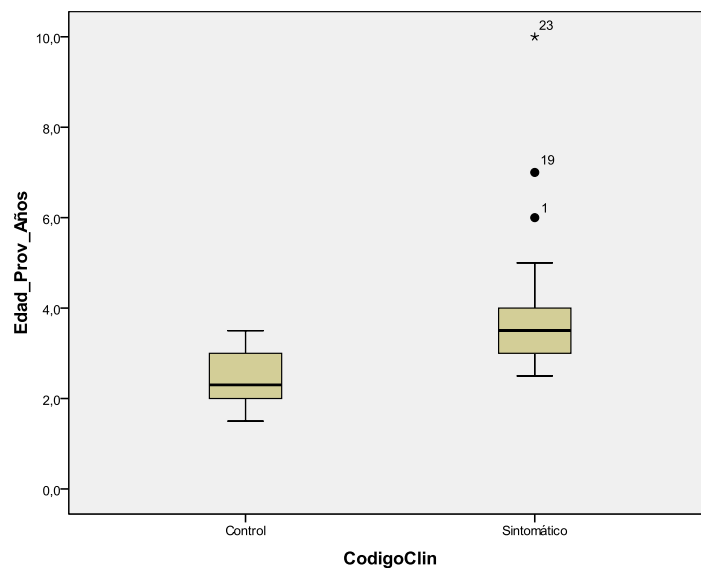


Figura 24.- Diagrama de cajas correspondiente a la variable Edad en años, en el momento de la provocación.

*Parámetros clínicos relacionados con la predisposición a la atopía:*

Se encontró persistencia de dermatitis atópica al llegar al momento de la provocación en el 31.7% (13/41) del grupo Sintomáticos, frente al 9.1% (1/11) de los controles.

Esta diferencia no es estadísticamente significativa.

*Sensibilización a inhalantes en el momento de la provocación:*

Estaba sensibilizado a inhalantes el 46,6% (19 /41) de los pacientes del grupo Sintomáticos, frente al 18,2% (2/11) en el grupo de los Tolerantes/controles. La diferencia fue No estadísticamente significativa (ns).

*Marcha atópica:* se consideró existente en el 37% (15/41) de los pacientes Sintomáticos, y en el 36% (4/11) de los pacientes Controles (ns).

En resumen, cuando se analizan las diferencias tanto analíticas como clínicas, entre el grupo que tolera la prueba de provocación, Grupo Control, y el grupo que tiene una provocación positiva, Grupo Sintomático, se observa que los pacientes controles, es decir, que han tolerado de forma espontánea la leche de vaca, tienen menor IgE total, menor IgE específica a las proteínas lácticas que el grupo Sintomáticos. Asimismo, en el grupo Control hay una mayor tendencia descendente en la evolución de la IgE

Es decir, los pacientes menos sensibilizados a PLV, son los que mejor evolución clínica tienen hacia la tolerancia, siendo además de menor edad.

No se obtienen sin embargo diferencia alguna, entre parámetros clínicos, como la marcha atópica, la presencia de Dermatitis atópica o la sensibilización a inhalantes.

### **3.2.2. Estudio comparativo entre grupos Tolerante/Control y Sintomático en el momento de la reacción inicial de la alergia a leche de vaca**

Tras la realización de la prueba de provocación doble ciego controlada con placebo con leche de vaca, con la generación de dos grupos de pacientes, los que han tolerado espontáneamente, Grupo Control, y los que siguen siendo alérgicos a leche de vaca, grupo Sintomáticos, se decide estudiar retrospectivamente si existían diferencias entre ambos grupos en la reacción inicial con leche de vaca.

#### **3.2.2.1. Descripción de los datos basales del total de la muestra**

La muestra inicial está formada por 52 pacientes, 24 mujeres y 28 varones.

##### *Antecedentes personales:*

El 65% (34/52) de los pacientes había tomado al menos un biberón en maternidad y todos, excepto uno de ellos, habían recibido a continuación lactancia materna durante un intervalo de tiempo variable. Asimismo mas de un 80% de los pacientes no habían asistido a la guardería el primer año de vida.

En el momento de la reacción inicial con leche de vaca, el 73% de los pacientes (38/52) cumplían criterios de Dermatitis Atópica, y el 17% (9/52) habían tenido al menos un episodio de bronquiolitis.

##### *Antecedentes familiares:*

El 67.3% (35/52) tenía antecedentes familiares positivos de atopia. Se estudiaron otras variables epidemiológicas, como el hábito tabáquico, presente en el 21% de los padres, la presencia de animales en el domicilio, que no llegaba a un 10% y el ser hijo único, presente en el 67% de los pacientes (35/52).

##### *Características clínicas de la reacción:*

Respecto a las características de la primera reacción con leche de vaca (Tabla 19), la mayoría tuvo la reacción con el primer biberón tras la lactancia materna o durante la primera semana de lactancia con fórmula artificial.

Tabla 19.- Reacción inicial con leche de vaca

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Primer biberón	29	55,8	55,8	55,8
Menos de una semana de lactancia	20	38,5	38,5	94,2
Mas de una semana de lactancia	3	5,8	5,8	100,0
Total	52	100,0	100,0	

*Clínica:* La más frecuente fue la urticaria, en el 61% (32/52), seguida de la anafilaxia (11/52). El 42% (22/52) de los niños precisaron ir a Urgencias y la medicación más utilizada fueron los antihistamínicos. Las reacciones no sistémicas representaron el 79% frente al 21% correspondiente a reacciones sistémicas.

*Otras sensibilizaciones alimentarias:*

En el momento del diagnóstico inicial de alergia a leche de vaca, tenían sensibilización alérgica a otro alimento el 40%, (21/52) siendo el huevo el alimento implicado con mayor frecuencia.

*Determinación de IgE sérica total:*

El 56% presentaba una IgE sérica total elevada para su edad (29/46).

*Determinación de IgE específica a PLV:*

En cuanto a la máxima sensibilización específica IgE, era a la leche de vaca en el 56% de los casos, seguido por ALA en el 21%, BLG en el 8% y Caseína en el 6% de los casos. Un 44% (23/52) de los pacientes, presentaron en algún momento del diagnóstico inicial, una IgE específica a PLV, mayor o igual a 3 ku/L.

Los valores medios de las variables cuantitativas se muestran en la Tabla 20.

Tabla 20.- Estadísticos descriptivos de las variables Edad de la reacción Inicial, tiempo de lactancia, IgE total inicial e IgE específica a las distintas proteínas lácticas y la IgE específica a PLV, así como la dosis positiva en la provocación inicial.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad_Inic_Mes	52	1,0	7,0	3,779	1,48
TiempoLact	52	,0	12,0	4,404	1,99
IgE_Tot_Inic	47	1,03	897,0	111,361	177,69
IgE_Leche_Inic	50	,00	66,3	8,8446	13,53
IgE_ALA_Inic	49	,00	95,8	6,5584	15,69
IgE_BLG_Inic	50	,00	34,6	3,4544	6,47
IgE_BSA_Inic	43	,00	9,2	,5758	1,54
IgE_Casein_Inic	51	,00	43,0	4,3376	7,91
IgE_Clara_Inic	33	,00	55,2	5,8864	12,26
Dosis_Lech_Prov_Inic	22	0	100	6,14	21,71
N válido (según lista)	13				

### 3.2.2.2. Estudio comparativo entre grupos definidos por la variable CódigoClin en el momento del diagnóstico de alergia a leche de vaca

#### *Antecedentes personales*

La dermatitis atópica está presente en el momento del diagnóstico en el 100% (11/11) de los pacientes del grupo Control y en el 64% (27/41) de los pacientes del grupo Sintomáticos. Esta diferencia es estadísticamente significativa con  $p = 0,02$ .

Habían padecido un episodio de bronquiolitis, previo a la reacción clínica inicial con leche de vaca, el 18% de los controles. El 17% de los pacientes sintomáticos había tenido al menos un episodio de bronquiolitis por el virus respiratorio sincitial.

#### *Antecedentes familiares:*

Los antecedentes familiares positivos para la atopia, están presentes en el 73% de los controles y el 68% de los pacientes sintomáticos, sin que haya diferencia estadísticamente significativa.

#### *Aspectos sociales y demográficos en la reacción inicial*

En la tabla 21 y 22 se pueden observar los distintos parámetros clínicos de los pacientes.

Tabla 21.- Características demográficas de la población estudiada

	Sintomáticos	Control	Sig. estadística
Sexo (V / M)	23 /18	6/5	ns
Edad media (meses)	3,8	3,5	Ns
Biberón en Maternidad			Ns
Lactancia materna	100%	100%	Ns
Tiempo medio de lactancia (meses)	4,5	3,9	Ns
Guardería primer año de vida.	12%	1%	Ns
Animales en domicilio	10%	9%	ns
Primogénito	71%	55%	P=0.02

Tabla 22.- Características clínicas de la reacción.

	Sintomáticos (n=41)	Controles (n=11)	Significación estadística
Reacción con el Primer biberón	56,1%	54,5%	ns
2º-7º biberón	39%	36,4%	Ns
Con más de 7 biberones	5%	9%	ns
Urticaria / Angioedema	61%	63%	
Anafilaxia	19,5%	27,3%	ns
Síntomas digestivos	7,4%	9,1%	ns
Síntomas respiratorios	12,2%	0	ns
Acudieron a Urgencias	54%	43%	ns
Sensibilización a otro alimento	37%	55%	ns

Al categorizar la variable reacción clínica inicial, en dos categorías:

Reacción sistémica y reacción no sistémica, observamos como el 27% de los pacientes del grupo Control tuvo una reacción sistémica, frente al 19% de los pacientes sintomáticos, sin que la diferencia sea estadísticamente significativa.

#### *Prueba de provocación en el momento de la reacción inicial*

Se realizó prueba de provocación en 2 de los 11 pacientes controles, y en 20 de los 41 pacientes sintomáticos. La provocación no se realizó en aquellos pacientes con clínica de



anafilaxia, dos o más episodios de urticaria generalizada en relación con la ingesta de leche en los últimos 3 meses y/o determinación de IgE sérica específica superior o igual a 2.5 kU/L en el momento de la reacción inicial. La dosis media a la que la provocación fue positiva fue de 62 ml con una desviación estándar de 53 ml en el grupo Control, frente a una media de 0,5 ml y 2,2 de desviación estándar en el grupo Sintomáticos. Esta diferencia es estadísticamente significativa con una  $p = 0,009$  (Figura 25).

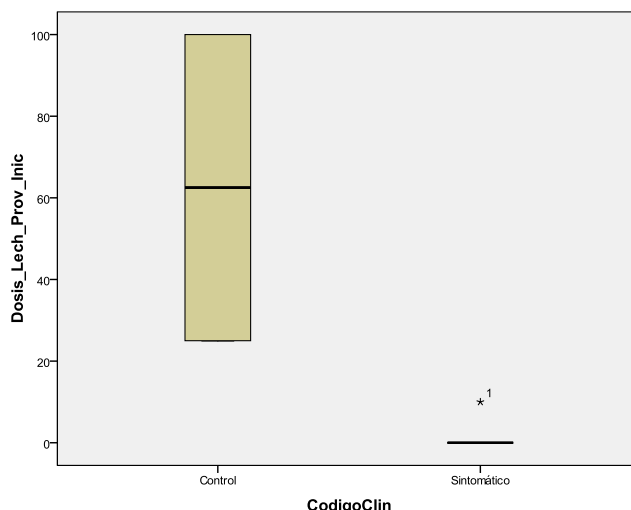


Figura 25.- Diagrama de cajas de la variable Dosis positiva con leche de vaca en la provocación inicial.

#### *Estudio analítico de la reacción clínica inicial*

La IgE sérica total se encontraba elevada en el momento de la reacción para la edad del paciente, en el 80% de los pacientes controles y en el 58% de los pacientes sintomáticos, sin que esta diferencia fuese estadísticamente significativa. La media de la determinación de IgE sérica total en el momento del estudio inicial, era de 86,4 kU/L en los pacientes controles, y 118.1 kU/L en los pacientes sintomáticos.

La determinación de IgE específica fue máxima en ambos grupos para la leche de vaca (55% en los controles y 58% en los sintomáticos), seguido de la determinación a alfa-lactoalbúmina (27% de los controles frente al 22% de los sintomáticos) y caseína (9% de los controles frente al 5% de los pacientes sintomáticos). Estas diferencias no fueron en ningún caso estadísticamente significativas.

Se estudió asimismo si, en el momento del estudio, al menos una determinación de IgE específica a la leche de vaca y/o sus proteínas era mayor o igual a 3 kU/L. Se observó que el 27% de los controles y el 51% de los pacientes sintomáticos, tenían al menos una IgE específica positiva frente a PLV, superior o igual a 3 kU/L,

En la siguiente tabla se resumen el estudio descriptivo de las determinaciones de IgE específica a la leche de vaca y sus proteínas.

Tabla 23.- Determinaciones de IgE específica a la leche de vaca y sus proteínas

		Controles	Sintomáticos
Leche	Media	5 ku/L (9 ku/ L sd)	10 ku/L (14 ku/ L sd)
	Mediana	1.4 ku/L	3 ku/L
ALA	Media	1.7 ku/L (2.6 ku/ L sd)	8 ku/L (18 ku/L sd)
	Mediana	0.6 ku/L	2.1 ku/L
BLG**	Media	0.7 ku/L (0.8 ku/L sd)	4 ku/L (7 ku/L sd)
	Mediana	0.57	1.28 ku/L
BSA	Media	0.6 ku/L (1 ku/L sd)	0.5 ku/L (2 KU/l sd)
	Mediana	0	0
Caseína	Media	3.3 ku/L (7 ku/L sd)	4.6 ku/L (8 ku/L sd)
	Mediana	0.6	1.3

\*\* p = 0.04.

Como resumen, cuando se analiza los dos grupos de pacientes, Controles y Sintomaticos con respecto a sus características clínicas y analíticas, en el momento de su primera reacción con leche de vaca, llama la atención que a nivel analítico, únicamente se observan diferencias estadísticamente significativas con respecto a la BLG. A nivel clínico, se observa que en el grupo Sintomáticos, mayor frecuencia de ser primogénito así como una dosis positiva en la provocación con menor cantidad de leche que en el grupo de los pacientes Control.

### 3.3. PERIODO DE INDUCCIÓN A LA TOLERANCIA ORAL (ITO)

A los 41 pacientes con la provocación positiva, se les realizó un protocolo de inducción de tolerancia oral a leche de vaca. Las 26 variables, cualitativas y cuantitativas, medidas u observadas en este momento se definen en el Anexo X.

#### 3.3.1. Descripción de las variables cualitativas

En el Anexo IX se presentan los resultados analíticos descriptivos correspondientes a las variables:

**Duración:** *Duración del protocolo de inducción de tolerancia oral (ITO);*

De acuerdo con el protocolo de ITO, la duración estimada del estudio fue de 6 meses. Sin embargo como se puede observar en la Figura 26, la muestra fue muy heterogénea en este parámetro.

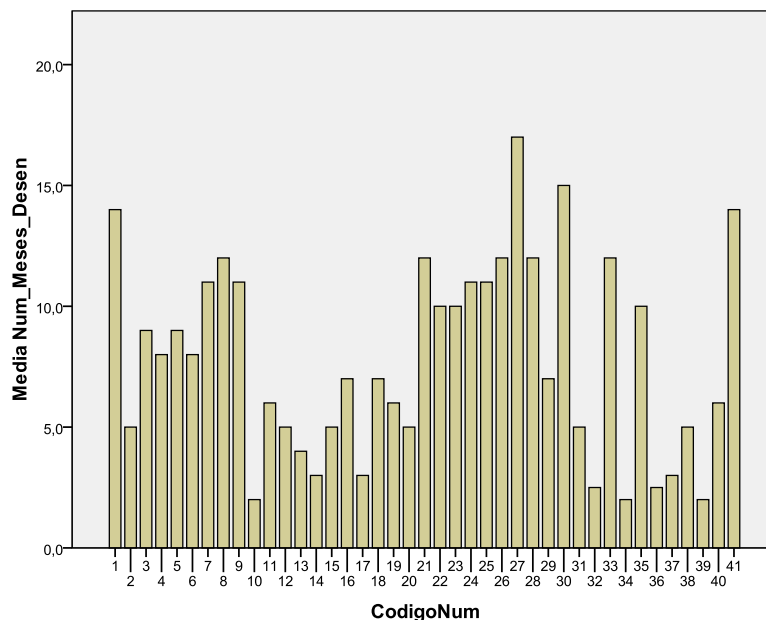


Figura 26.- Diagrama de barras donde se muestra el número de meses de ITO para cada uno de los 41 pacientes.

Dada la heterogeneidad de la muestra en cuanto a la duración, se genera una nueva variable (*Duración del proceso de ITO*) con dos categorías, menor o igual a 6 meses, y mayor de 6 meses. El 39% (16/41) de los pacientes tuvo una duración de su ITO, menor o igual de 6 meses, y en el 56% (23/41) fue mayor de 6 meses. En un 5% hubo que retirar a los pacientes (2 casos). En estos dos pacientes el tiempo en el estudio fue inferior a 6 meses, pero la retirada se debió a procesos adversos graves durante la ITO.

***Tipo\_RA\_Desen:*** tipo de reacciones adversas durante dicho protocolo ITO;

Las reacciones adversas mas frecuentes durante el proceso ITO fueron urticaria (17%, 7/41 casos), síntomas digestivos (15%, 6/41) y reacciones anafilácticas durante el proceso de inducción en el periodo inicial de la misma (5%, 2 casos). Un 37% (15/41) no tuvo ningún efecto adverso a lo largo del protocolo de ITO.

***Medic\_RA\_Desen:*** medicación necesaria para el tratamiento de las reacciones adversas durante ITO;

Como consecuencia de estas reacciones adversas, el 7% (3/41) de los pacientes precisó tratamiento con adrenalina, corticoides y antihistamínicos.

***Factor\_Concom\_RA:*** factores desencadenantes de las reacciones adversas durante ITO;

Los factores que estuvieron implicados en la aparición de reacciones durante la desensibilización fueron el aumento de la dosis en el 39% (16/41), y la presencia concomitantes de infecciones probablemente virales en el 24% (10/41), coincidiendo con el periodo de inducción de tolerancia oral.

***Pre\_Tratam\_AH:*** pretartratamiento con antihistamínicos durante el proceso ITO;

Se realizó pre-tratamiento con Antihistamínico (Dexclorfeniramina) en el 85% (35/41) de los pacientes.

***Tol\_Queso\_Vaca:*** tolerancia queso de vaca al finalizar ITO a leche de vaca.;

Tras finalizar el proceso de inducción de tolerancia oral con leche de vaca se probó tolerancia a queso. En el 88% de los pacientes se comprobó tolerancia a queso de vaca. En el 12% restante la prueba no se hizo por la edad del paciente o rechazo del sabor del queso.

***Tol\_Queso\_Cabra:*** tolerancia a queso de cabra al finalizar ITO a leche de vaca;

***Tol\_Queso\_Oveja:*** tolerancia a queso de oveja al finalizar ITO a leche de vaca;

Con respecto a la tolerancia a queso de cabra y oveja, se comprobó tolerancia a ambos en el 37.5% de los casos, reacción adversa en el 7.5% y no se hizo la prueba en el 55% restante.

***Lacteo\_Preferido:*** lácteo favorito del paciente;

El lácteo preferido para los pacientes que finalizaron el proceso, fue el yogurt en un 55% de los casos y la leche en el 42.5%. En un 2.5% de los pacientes no les gustaba ni la leche ni el yogurt.

***Rechazo\_Leche:*** durante el protocolo de ITO y al finalizar el mismo;

Rechazaban la leche en mayor o menor grado un 24% de los pacientes.

***Calidad\_Vida:*** mejoría o no del estado percibido de calidad de vida;

Tras la comunicación con los padres al finalizar el protocolo, el 93% refería haber mejorado su calidad de vida tras realizar el proceso de ITO, mientras que en un 7% su calidad de vida había sido la misma o peor.

***IgE\_Máx\_Final:*** PLV a la que el paciente tiene mayor sensibilización una vez finalizado el proceso de ITO.

Al finalizar el protocolo, la determinación de IgE específica a PLV, fue máxima para la leche de vaca en el 61% de los pacientes, a la Caseína en el 19%, a la ALA el 8% y a la BSA el 6% y un 3% a BLG. Un 3% de los pacientes tenían todas las determinaciones de IgE específicas a PLV negativas.

**Abandono:** *Abandono del estudio;*

**Causa\_Abandono:** *causa del abandono;*

No pudieron finalizar el protocolo de ITO dos pacientes por reacción adversa grave que precisaron ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos.

**Estado\_Final:** *tolerancia final de la leche de vaca*

Se alcanzó el resultado final de tolerancia de 200 ml de leche de vaca en el 85% (35/41) de los pacientes, mientras que 6 pacientes toleraron una cantidad inferior de leche de vaca, comprendida en el intervalo entre 75 y 120 ml de leche de vaca, y dos pacientes no toleraron la leche de vaca.

### 3.3.2. Descripción de las variables cuantitativas

En la tabla 24 se resumen los resultados descriptivos, analíticos y gráficos, correspondientes a las variables cuantitativas durante el proceso de Inducción de Tolerancia Oral.

Tabla 24.- Estadísticos descriptivos durante el proceso de Inducción de Tolerancia Oral.

Variables	N	Rango	Máximo	Mínimo	Media	Desv. típ.
Edad_Inic_Desen	41	2,5	10,5	3,954	3,9	1,3
Num_Meses_Desen	41	2,0	17,0	7,829	7,8	4,1
Num_RA_Desen	41	0	12		2,4	2,4
Dosis_Final_Leche	41	,20	250,0	207,8	62,3	62,3
IgE_Total_Final	30	2,0	2020,0	401,7	469,9	469,9
IgE_Leche_Final	37	,0	95,4	16,1	20,7	20,7
IgE_ALA_Final	35	,0	42,5	7,3	10,7	10,7
IgE_BLG_Final	35	,0	22,5	4,0	5,1	5,1
IgE_BSA_Final	33	,0	100,0	10,0	23,3	23,3
IgE_Casein_Final	37	,0	100,0	10,3	20,3	20,3
IgE_Máx_Fin_Num	37	,0	100,0	19,8	27,6	27,6

Los histogramas correspondientes a estas variables así como su ajuste a la distribución normal se muestran en las Figuras 27-31.

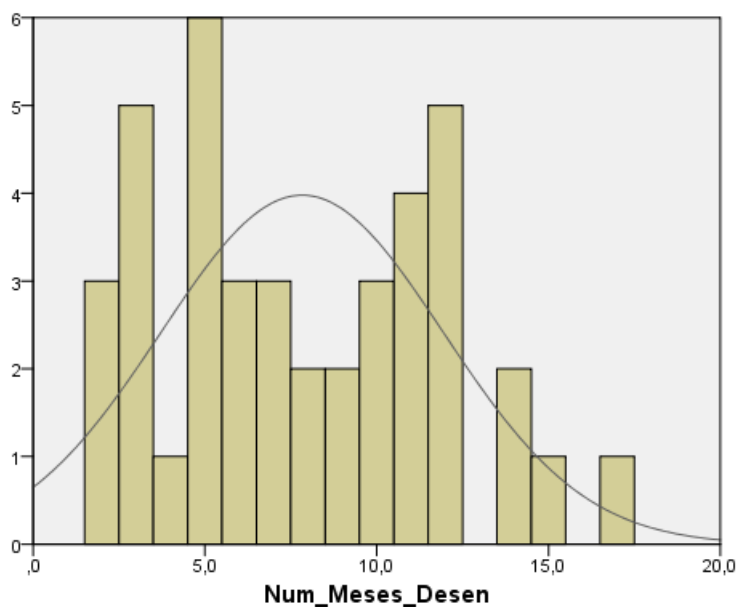


Figura 27.- Histograma correspondiente al Número de Meses que ha durado la desensibilización.

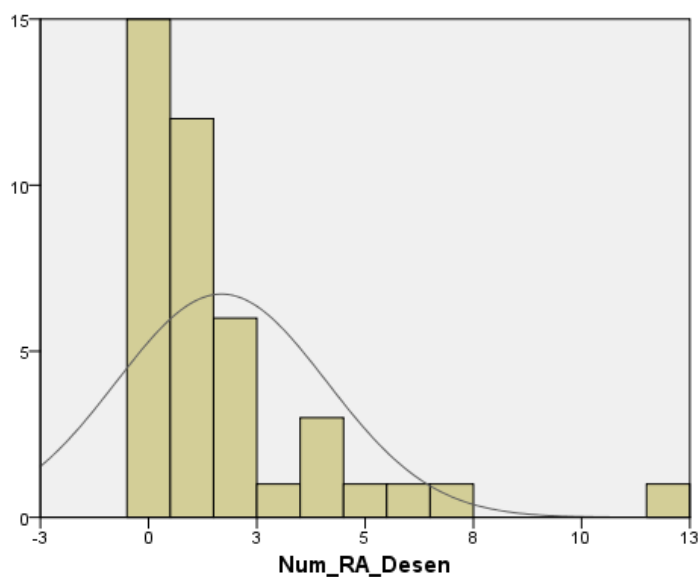


Figura 28.- Histograma correspondiente al Número de Reacciones Adversas durante la desensibilización.

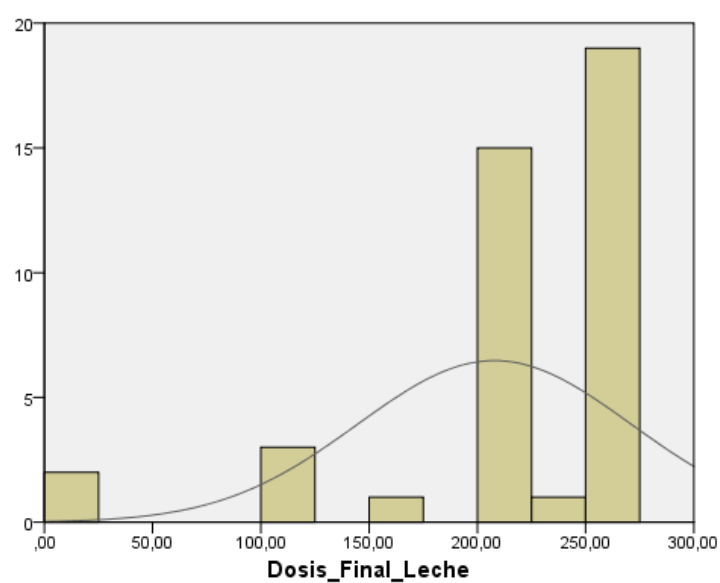


Figura 29.- Histograma correspondiente a la Dosis máxima final de leche tolerada.

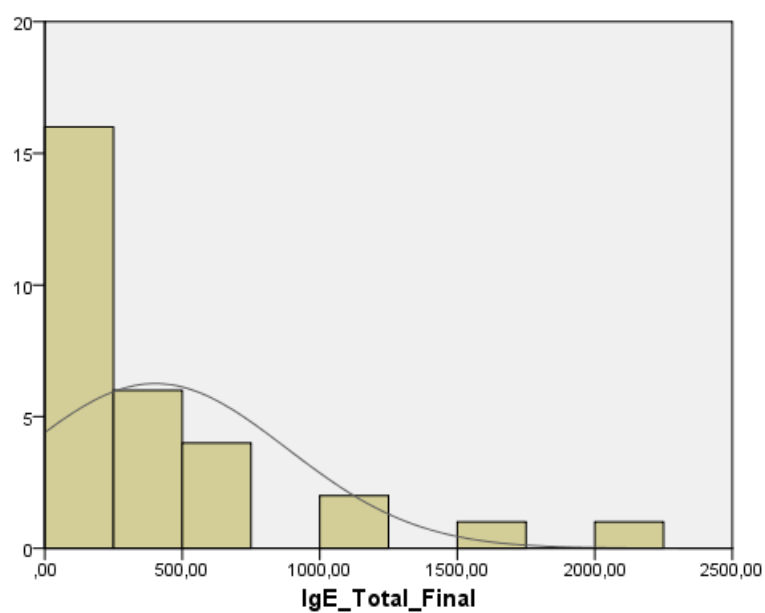


Figura 30.- Histograma correspondiente a la determinación de IgE sérica total al final de la desensibilización

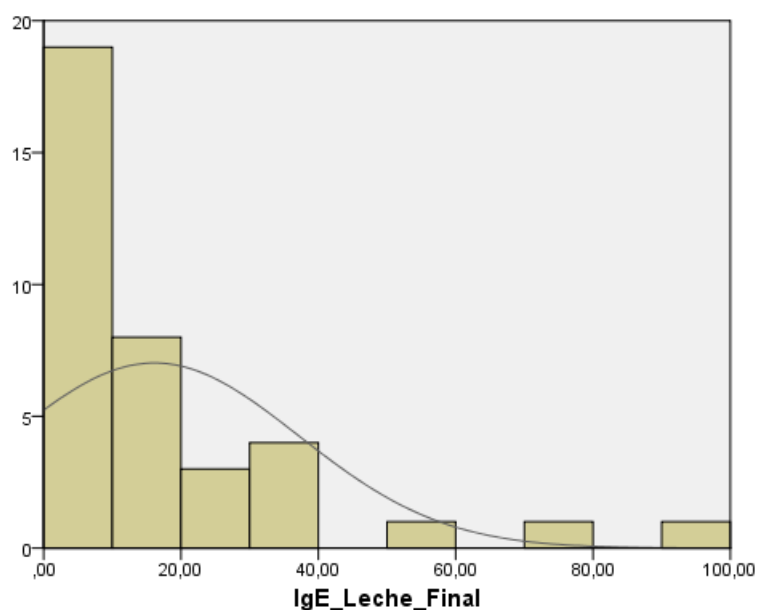


Figura 31.- Histograma correspondiente a la determinación de IgE a leche de vaca al final de la desensibilización.

Los histogramas anteriores ponen de manifiesto que los datos correspondientes a las variables que representan no siguen una distribución normal.

Para probarlo analíticamente se realizó el test de Kolmogorov-Smirnov, cuyos resultados muestran que las variables Número de meses que dura la desensibilización ( $p= 0,56$ ) y la IgE sérica total final ( $p= 0,15$ ) proceden de una distribución normal.

### 3.3.3. Estudio comparativo entre los grupos definidos por la variable Estado Final, al final del protocolo de Inducción de tolerancia oral

#### 3.3.3.1. Variables analíticas

No se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa en la determinación de IgE específica a leche de vaca y sus proteínas entre los pacientes que habían alcanzado una tolerancia mayor o igual a 200 ml de leche de vaca, frente al grupo de tolerancia inferior a 200 ml de leche de vaca.

#### 3.3.3.2. Variables clínicas

##### *Duración\_ITO (Duración del protocolo ITO)*

Se evaluó la duración del protocolo de ITO. Entre los pacientes que toleraron igual o más de 200 ml, el 57% (20/35) tardó más de 6 meses en completar el estudio, mientras que en el grupo que no llegó a alcanzar una tolerancia de 200 ml, el 50% (3/6) tardó más de 6 meses. Se retiraron 2 de los 6 pacientes que forman el grupo de tolerancia inferior a 200 ml,



frente a ningún paciente retirado en el grupo de tolerancia igual o superior a 200 ml de leche de vaca. Esta diferencia es estadísticamente significativa ( $p = 0,002$ ).

#### *Reacciones Adversas\_ITO (Reacciones adversas durante el protocolo ITO)*

Las reacciones adversas durante la ITO fueron:

En el grupo de los pacientes con tolerancia igual o mayor a 200 ml: Urticaria (17,1%, (6/35)) seguida de síntomas digestivos: vómitos y/o dolor abdominal en un 14.3% (5/35). Apareció anafilaxia en un 3% (1/35). El 43% de este grupo no tuvo nunca reacciones adversas (15/35).

En el grupo con tolerancia menor a 200ml (6 pacientes), uno tuvo anafilaxia y dos vómitos unidos a síntomas respiratorios con afectación de la vía respiratoria inferior. Los tres pacientes restantes de este grupo tuvieron síntomas digestivos durante el proceso de ITO, especialmente dolor abdominal y vómitos, así como rechazo del alimento, que impidió tolerar dosis altas de leche de vaca.

No hubo diferencias estadísticamente significativas para esta variable.

El número medio de episodios adversos durante la ITO fue de 1,1 episodios con una desviación estándar de 1,1, en el grupo de tolerancia igual o mayor a 200 ml, y 5 de media, con una desviación estándar de 2 en el grupo que toleraron menos de 200 ml.

Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p = 0,002$ ).

En la Figura 32 se observa la distribución de la variable Número de reacciones adversas durante la ITO en ambos grupos de pacientes.

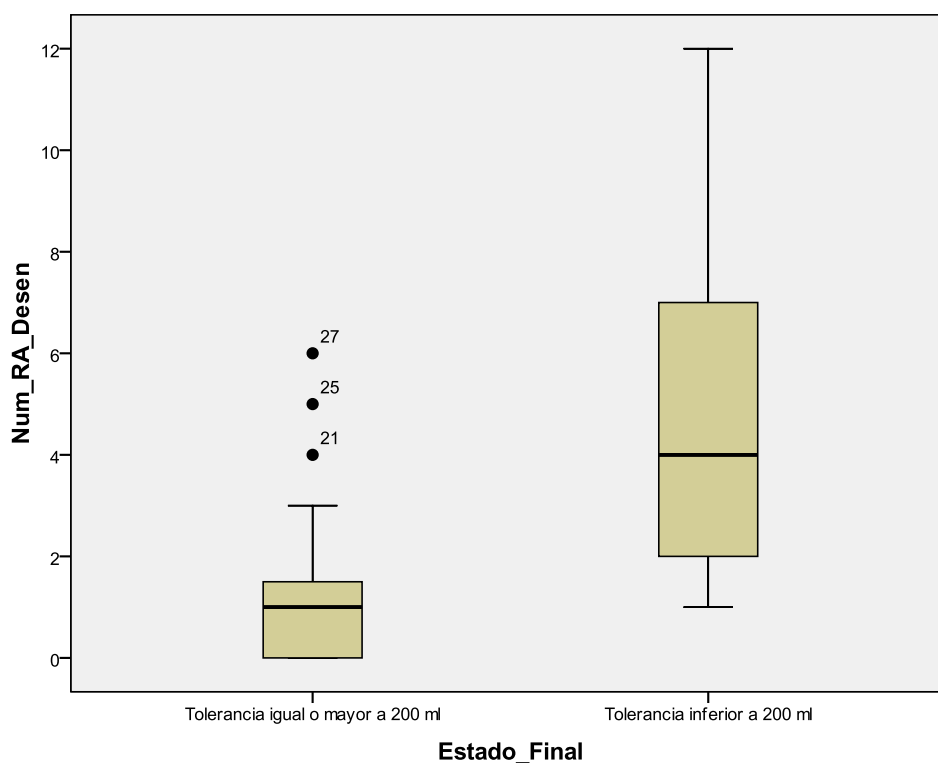


Figura 32.- Diagrama de Cajas de la variable Número de reacciones adversas durante la ITO.

*Med\_Efectos Adversos ITO (Medicación utilizada durante los efectos adversos en el Protocolo ITO)*

Con respecto a la medicación utilizada para el tratamiento de las reacciones adversas, el 3% de los pacientes que toleraron 200 ml o más de leche precisaron adrenalina, antihistamínicos y corticoides, frente al 33% de los pacientes que toleraron menos de 200 ml de leche de vaca que también los necesitaron ( $p = 0,015$ ).

El factor desencadenante de la reacción adversa fue el aumento de dosis en un 29% (10/35) de los pacientes con tolerancia igual o mayor a 200ml y en el 100% (6/6) con tolerancia inferior a 200ml. ( $p = 0,004$ ).

En el resto de los pacientes con tolerancia igual o mayor a 200 ml que tuvieron reacción adversa el factor desencadenante fueron las infecciones concomitantes, todas ellas de tracto respiratorio superior.

*Dosis\_Final ITO (Dosis de leche tolerada al final del protocolo ITO).* a dosis final de leche tolerada en el grupo de tolerancia mayor o igual a 200 ml de leche de vaca, fue 230 ml de media con una desviación estándar de 23.1 ml, mientras que en el otro grupo la media de dosis de leche tolerada fue 78.5 ml con una desviación estándar de 63 ml. Esta diferencia es estadísticamente significativa ( $p = 0,000$ ) y se puede observar en la Figura 33.

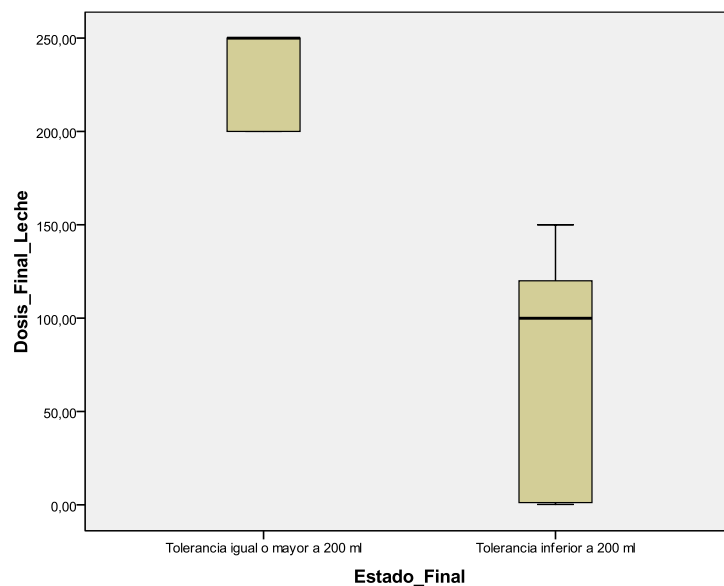


Figura 33.- Diagrama de barras correspondiente a la variable Dosis final de leche tolerada en ambos grupos.

#### *Lácteo preferido*

El lácteo preferido de los pacientes con tolerancia mayor o igual a 200 ml fue el yogurt en un 57% mientras que en el grupo con tolerancia inferior a 200 ml, el 40% prefería el yogurt, el 40 % prefería la leche y el 20% no quería ningún lácteo. Como se puede observar en el grupo que no se alcanzó la tolerancia de al menos 200 ml de leche de vaca, un porcentaje importante, un 20% rechazaba categóricamente la ingesta de leche, podían tolerar pequeñas cantidades camufladas con otros alimentos, pero no querían tomar cantidades mayores de leche de vaca.

Estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p = 0,027$ ).

#### *Tolerancia a queso de vaca*

Con respecto a la tolerancia a queso de vaca, en el grupo de Tolerancia mayor o igual a 200 ml toleraron el 97.1%, (34/35 pacientes) frente al 33% (2/6) de los pacientes con una tolerancia inferior a 200 ml. En este grupo de pacientes un 66% (4/6) no se les realizó prueba de tolerancia a queso de vaca o fue rechazada su ingesta por parte del paciente. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p = 0,000$ ).

La tolerancia de queso de cabra y oveja solo fue probada en los pacientes con una tolerancia mayor o igual a 200 ml, tolerando el 43% (15/35) de este grupo de pacientes y con reacción positiva al mismo en el 9% (3/35) de los casos.

### **3.3.4. Estudio comparativo entre los grupos definidos por la variable Inducción Tipo, al final del protocolo de Inducción de tolerancia oral.**

#### **3.3.4.1. Variables analíticas**

De los 41 pacientes con probación positiva con leche de vaca, en los que se ha realizado el protocolo de inducción de tolerancia oral, en 24 la ITO fue complicada (ITO complicada), frente a 17 pacientes en los que la inducción de tolerancia no fue catalogada como complicada (ITO no complicada).

La determinación de IgE sérica total en el subgrupo de ITO complicada tiene una media de 467,2 ku/L, con una desviación típica de 469,1 ku/L. En el subgrupo de ITO no complicada la media ha sido de 270,6 ku/L con una desviación típica de 467,1 ku/L. Estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p = 0,039$ ).

El valor medio de la variable IgE específica a leche de vaca tras el final de la ITO, (IgE\_Leche\_Final) es 20,5 ku/L, con una desviación estándar de 23,6 ku/L, en el grupo con ITO complicada, siendo la media de 8,1 ku/L con una desviación estándar de 10,6 ku/L en el grupo con ITO no complicada. Esta diferencia también es estadísticamente significativa ( $p = 0,0026$ ).

En la Figura 34 se muestra el Diagrama de Cajas correspondiente a la IgE específica a leche de vaca al final de la inducción de tolerancia oral, en los dos grupos de pacientes.

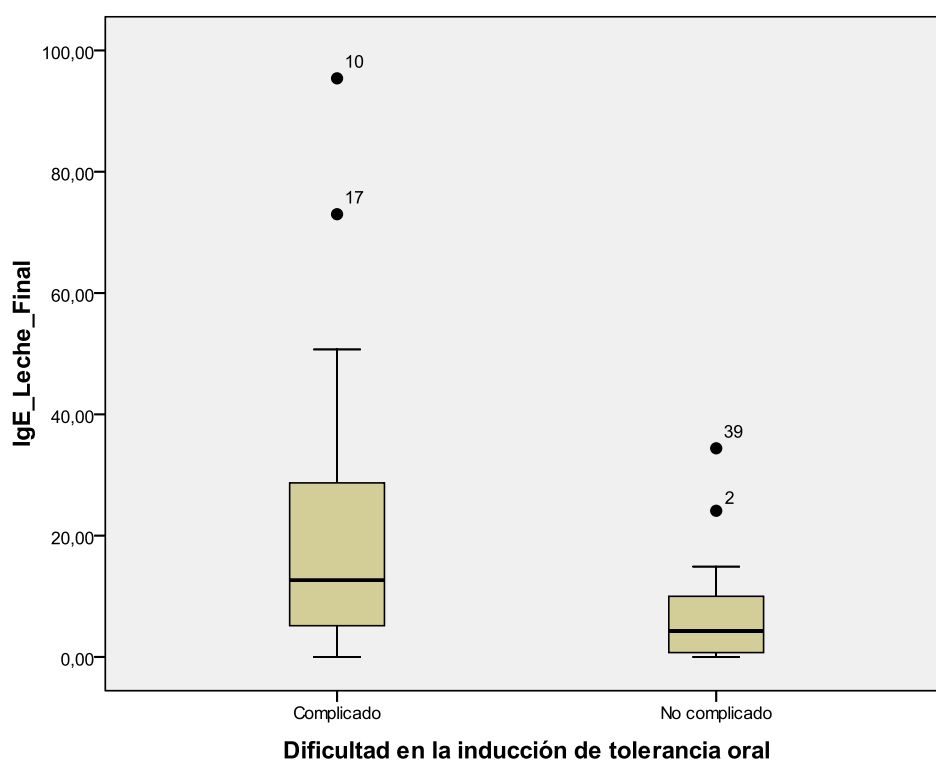


Figura 34.- Diagrama de cajas correspondiente a la variable IgE específica a leche de vaca al finalizar el protocolo de Inducción de tolerancia oral.

El valor medio de la variable IgE específica a alfa-lactoalbúmina (IgE\_ALA\_Final) tras el final de la ITO, es 9,2 ku/L, con una desviación estándar de 12,1 ku/L, en el grupo con ITO complicada, siendo la media de 3,5 ku/L con una desviación estándar de 6,3 ku/L en el grupo de ITO no complicada. Esta diferencia es estadísticamente significativa ( $p = 0,019$ ). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas con respecto a la IgE específica frente a caseína o beta-lactoglobulina.

En la Figura 35 se muestra el Diagrama de Cajas correspondiente a la IgE específica frente a ALA al final de la inducción de tolerancia oral, en los dos grupos de pacientes.

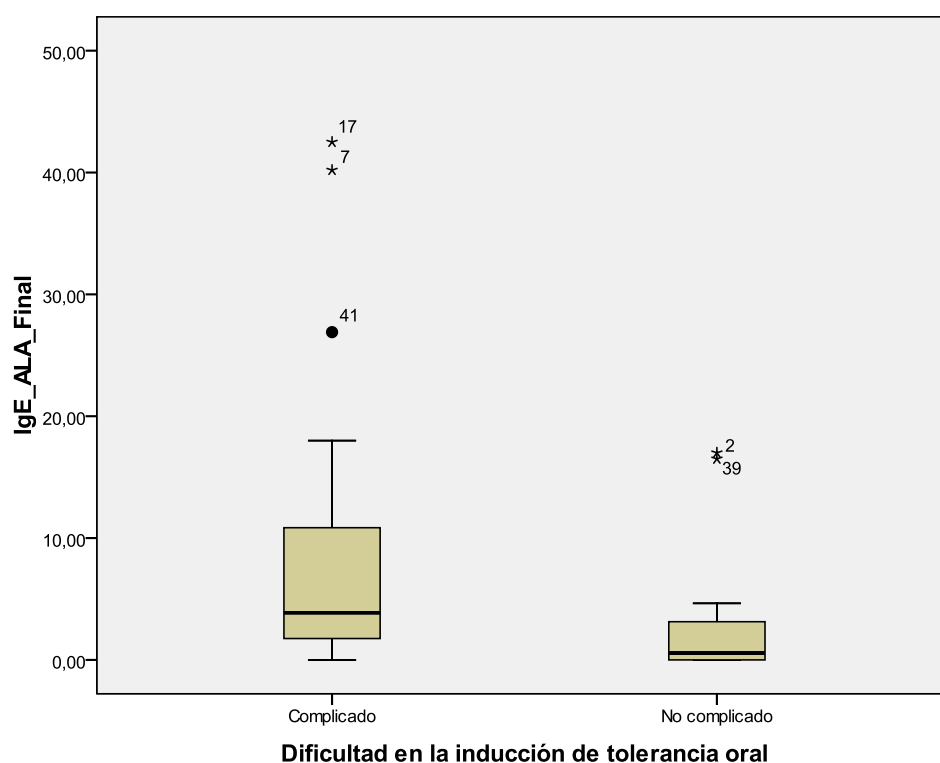


Figura 35.- Diagrama de cajas correspondiente a la variable IgE específica a ALA al finalizar el protocolo de Inducción de tolerancia oral.

El valor medio de la variable IgE específica máxima a PLVs (IgE\_Max\_Final) tras el final de la ITO, ha sido 24,5 ku/L, con una desviación estándar de 30,5 ku/L, en el grupo con ITO complicada, siendo la media de 11,1 ku/L con una desviación estándar de 19,6 ku/L en el grupo con ITO no complicada. Esta diferencia es estadísticamente significativa ( $p = 0,033$ ).

### 3.3.4.2. Variables clínicas

#### *Duración\_ITO*

Se evaluó la duración del protocolo de ITO. Entre los pacientes con ITO complicada, el 75% (18/24) han tardado más de 6 meses en completar el estudio, con un 8,3% de retiradas (2/24), mientras que en el grupo con ITO no complicadas, en el 71% (12/17) la duración del proceso ha sido igual o inferior a los 6 meses de edad, sin que hubiese en este grupo ninguna retirada.

Esta diferencia es estadísticamente significativa ( $p = 0,002$ ).

El número de meses durante los cuales realizaron el protocolo los pacientes con ITO complicada tuvo una media de 9,7 meses con una desviación estándar de 3,8 meses, mientras que en el grupo con ITO no complicada, la duración media del proceso ha sido de 5,1 meses con una desviación estándar de 2,5 meses, esta diferencia es estadísticamente

significativa ( $p = 0.000$ ). En la figura 36 se presenta el diagrama de barras de la variable *Número de meses de duración del proceso de ITO*.

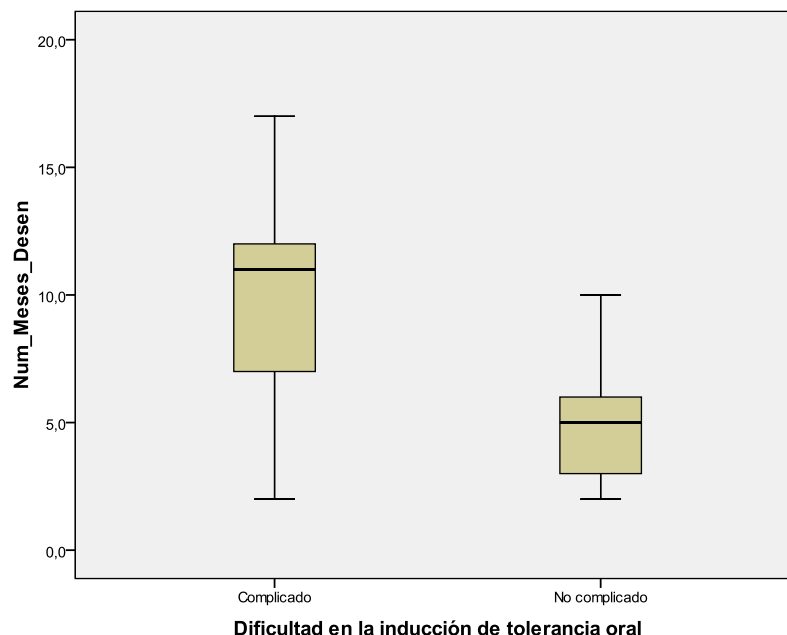


Figura 36.- Diagrama de Barras del *Número de meses de duración del proceso de ITO*.

#### *Reacciones adversas\_ITO*

Los factores desencadenantes de la reacción adversa en los pacientes con ITO complicada, han sido el aumento de dosis en un 45% y las infecciones del tracto respiratorio superior en el 30%. El 25% de los pacientes de este grupo no han presentado efectos adversos durante la ITO.

En los pacientes con ITO no complicada, el 29,4% ha tenido efectos adversos al aumentar la dosis y el 18% al sufrir infecciones respiratorias concomitantes. El 53% (9/17) de estos pacientes no han presentado efectos adversos.

Esta diferencia es estadísticamente significativa ( $p = 0,004$ ).

#### *Dosis Final ITO (Dosis final de leche tolerada tras realizar ITO)*

La dosis media final de leche tolerada en el grupo de ITO complicada ha sido 188,4 ml, con una desviación estándar de 73,6 ml, mientras que en el otro grupo la dosis media de leche tolerada ha sido 235 ml, con una desviación estándar de 23,4 ml. Esta diferencia es estadísticamente significativa ( $p = 0,014$ ) y se puede observar en la Figura 37.

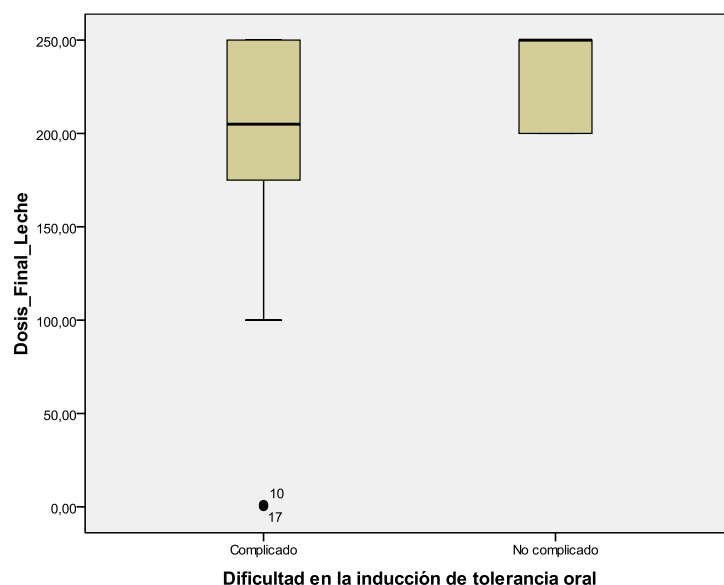


Figura 37.- Diagrama de barras de la variable *Dosis Final de leche tolerada*.

#### *Pre- Trat ITO (Pretratamiento con Antihistamínicos durante el proceso de ITO)*

Han recibido pre-tratamiento con antihistamínicos el 100% de los pacientes con ITO complicados, frente al 65% de los pacientes con ITO no complicada. La diferencia también es estadísticamente significativa ( $p = 0,002$ ).

Solo el 75% de los pacientes con ITO complicada (18/24) han alcanzado la dosis final igual o superior a 200 ml, mientras que el 100% (17/17) de los pacientes con ITO no complicada si la han alcanzado. Esta diferencia es estadísticamente significativa ( $p = 0,026$ ).

En el resto de variables clínicas y analíticas medidas no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

En la tabla 25, se resumen las principales diferencias entre ambos grupos de ITO

Tabla 25.- Principales diferencias clínicas y analíticas entre ITO complicada e ITO no complicada.

	ITO COMPLICADA	ITO NO COMPLICADA	Significado
Número de pacientes	24	17	
IgE total (Ku/L)*	469,1	270,6	$p = 0,039$
IgE leche final ITO*	20,5	8,1	$p = 0,026$
IgE ALA final ITO*	9,2	3,5	$p = 0,019$
Dosis leche tolerada (ml*)	188,4	235	$p = 0,014$

\* Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ )



### **3.4. ESTUDIO RETROSPECTIVO EN LOS PACIENTES TRAS LA REALIZACIÓN DE ITO**

Con objeto de encontrar variables predictoras de las respuestas se realiza un estudio retrospectivo descriptivo y comparativo: *i)* con los datos obtenidos en el momento de la prueba de provocación de confirmación diagnóstica doble ciego controlada con placebo, y *ii)* con datos correspondientes al momento del diagnóstico inicial de alergia a leche (datos basales).

#### **3.4.1. Estudio comparativo entre los grupos definidos por la variable *Inducción Tipo*, en el momento de la provocación de confirmación**

La provocación de confirmación, es la provocación oral con leche de vaca doble ciego, controlada con placebo, realizada justamente previo al inicio del protocolo de ITO. Los pacientes que en esta prueba de provocación toleran la leche, forman el grupo Control, (Tolerancia espontánea de la leche de vaca), y los pacientes con una provocación positiva, constituyen el Grupo Sintomáticos, realizándose a continuación, en este subgrupo, de pacientes, el protocolo de Inducción de Tolerancia Oral a leche de vaca. Una vez finalizado el protocolo de ITO, se definen dos subgrupos ITO complicada e ITO no complicada, como se ha descrito previamente.

A continuación se van a analizar posibles diferencias entre estos dos subgrupos, ITO no complicada e ITO complicada, existentes en el momento de realizar la prueba de provocación oral doble ciego controlada con placebo. El objetivo de estudiar ambos subgrupos de pacientes, así como de analizar sus posibles diferencias en un momento previo a la inducción de tolerancia oral, es poder detectar factores o variables predictoras de una ITO complicada, para poder, llevar a cabo otros protocolos de ITO o tratamientos concomitantes en este subgrupo de pacientes.

##### **3.4.1.1. Variables analíticas**

El valor medio de la variable IgE específica máxima a leche de vaca en el momento de la provocación en los pacientes con ITO complicada ha sido 28 ku/L, con una desviación estándar de 25,1 ku/L, siendo la media de 12,2 ku/L con una desviación estándar de 21,3 ku/L en el grupo con ITO no complicada. Esta diferencia es estadísticamente significativa ( $p = 0,005$ ). En la Figura 38 se observa la distribución de esta variable en ambos grupos.

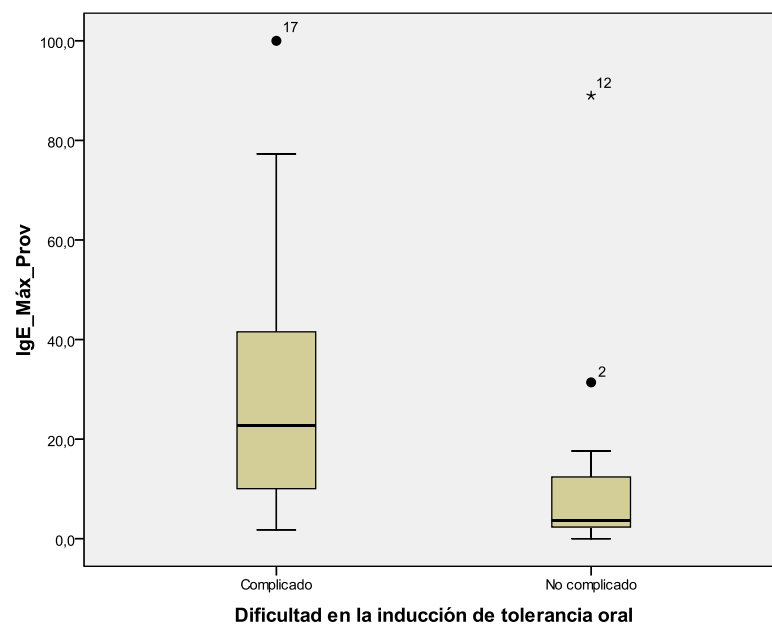


Figura 38.- Diagrama de cajas de la variable IgE máxima a PLV en el momento de la provocación.

El valor medio de la variable IgE específica a caseína, en el momento de la provocación ha sido 20.7 ku/L, con una desviación estándar de 23 ku/L, en el grupo ITO complicada, siendo la media de 4.4 ku/L con una desviación estándar de 5.0 ku/L en el grupo con ITO no complicada. Esta diferencia es estadísticamente significativa con una  $p = 0.002$ . En la Figura 39 se observa la distribución de esta variable.

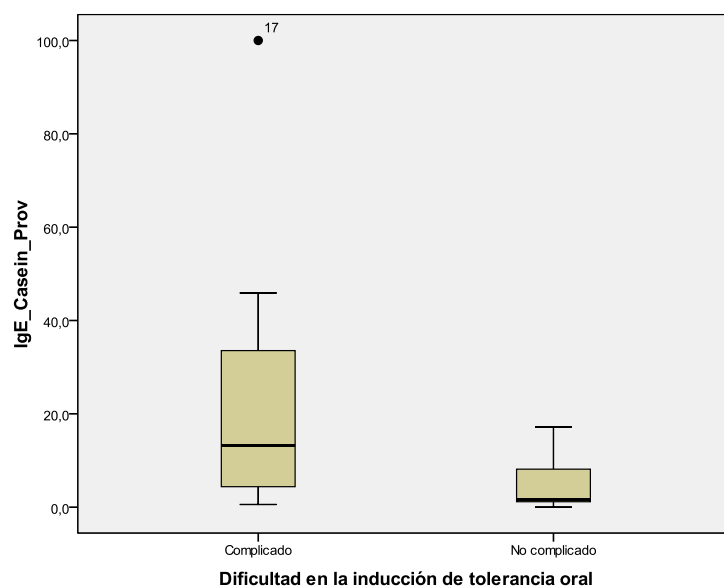


Figura 39.- Diagrama de barras de la variable determinación de IgE específica a Caseína en el momento de la provocación.

Con respecto a otras proteínas lácticas no se han observado otras diferencias estadísticamente significativas.

#### 3.4.1.2. Variables clínicas

La edad media a la que se realiza la provocación doble ciego controlada con placebo con leche de vaca, ha sido en los pacientes con ITO complicada de 3,9 años, con una desviación estándar de 1 año, mientras que la edad media de los pacientes con ITO complicada ha sido de 3,8 años con una desviación estándar de 1,7 años. Diferencia no significativa.

La dosis positiva en esta prueba de provocación, (Figura 40) ha sido 10 ml, con una desviación estándar 13,1 ml en los pacientes con ITO complicada, frente a una media de 35,1 ml con desviación estándar de 36,2 ml en los pacientes con ITO no complicada. Esta diferencia es estadísticamente significativa con una  $p = 0,007$ .

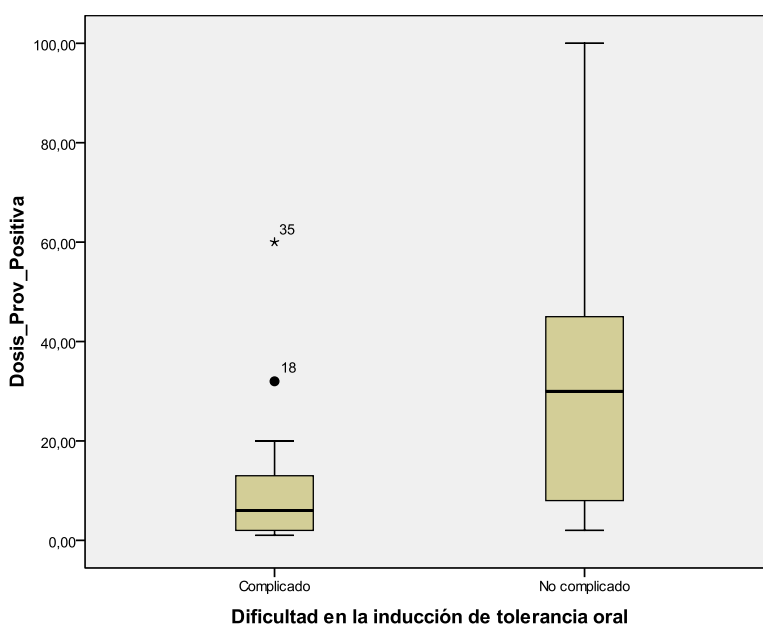


Figura 40.- Diagrama de cajas de la variable Dosis positiva en la provocación

En la prueba de provocación diagnóstica ha tenido reacción sistémica el 58% (14/24) de los pacientes con ITO complicada, frente al 35% (6/17) de los pacientes con ITO no complicada. Estas diferencias no son estadísticamente significativas.

Precisó adrenalina el 50% de los pacientes con ITO complicada (12/24), frente al 6% (1/17) de los pacientes con ITO no complicada. Esta diferencia es estadísticamente significativa con una  $p = 0,007$ .

La tendencia de la evolución de la IgE específica a leche de vaca completa desde la reacción inicial al momento de la prueba de provocación, ha sido ascendente en el 50%

(12/24) de los pacientes con ITO complicada, frente al 6% (1/17) de los pacientes con ITO no complicada. Esta diferencia es estadísticamente significativa con una  $p = 0,003$ .

En la Figura 41 se observa la distribución de la variable “Evolución de las IgE específicas a PLV”.

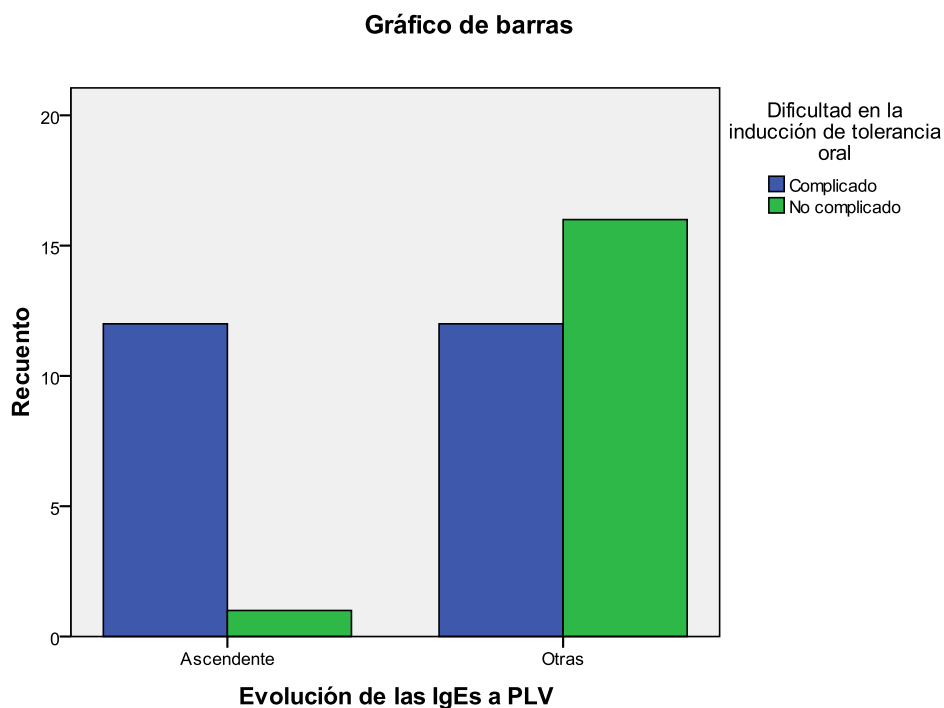


Figura 41.- Gráfico de barras de la variable Tendencia de la IgE específica a PLV desde el inicio hasta el momento de la provocación.

La evolución de la sensibilización a inhalantes desde el inicio hasta el momento de la provocación, así como la marcha atópica, no muestra diferencias significativas entre ambos grupos.

Respecto a la dermatitis atópica, su persistencia al llegar a los 3 años de vida es del 46% (11/24) en el grupo de pacientes con ITO complicada, frente al 12% (2/17) de los pacientes con ITO no complicada, con diferencia estadísticamente significativa con una  $p = 0,02$ .

En la tabla 26, se resumen las principales diferencias detectadas entre ITO complicada e ITO no complicada en el momento de la provocación oral doble ciego controlada con placebo.

Tabla 26.- Principales diferencias clínicas y analíticas entre ITO complicada y no complicada

	ITO COMPLICADA	ITO NO COMPLICADA	Significación
IgE a Leche en momento POCDGP* (KU/L)	28,0	12,2	p= 0,005
IgE a Caseína*	20,7	4,4	p= 0,002
Dosis positiva en la provocación*	10 ml	35,1 ml	p= 0,007
Evolución ascendente de IgE (reacción inicial hasta PODCCP)*	50%	6%	p= 0,003

\* Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

Como se puede observar en la tabla 26, los pacientes que tuvieron una ITO complicada, antes de iniciarla, en el momento de la provocación oral doble ciego controlada con placebo, ya tenían unos niveles más elevados de IgE específica para leche de vaca y caseína, una evolución ascendente de la IgE a leche y una provocación positiva con dosis de leche claramente inferior a la dosis a la que fue positiva la provocación para los pacientes que posteriormente tuvieron una ITO no complicada.

### 3.4.2. Estudio comparativo entre grupos definidos por la variable *Inducción\_Tipo* con respecto a la visita inicial del paciente

#### ***Antecedentes personales.***

No se han detectado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la persistencia de dermatitis atópica o a haber padecido al menos un episodio de bronquiolitis entre los pacientes con ITO complicada y no complicada.

#### ***Antecedentes familiares***

Los antecedentes familiares positivos para la atopia, están presentes en el 83% de los pacientes del grupo ITO complicada, y en el 44 % de los pacientes con ITO no complicada. Su diferencia es estadísticamente significativa ( $p = 0,009$ ).

En la figura 42 se puede ver la distribución gráfica de esta variable.

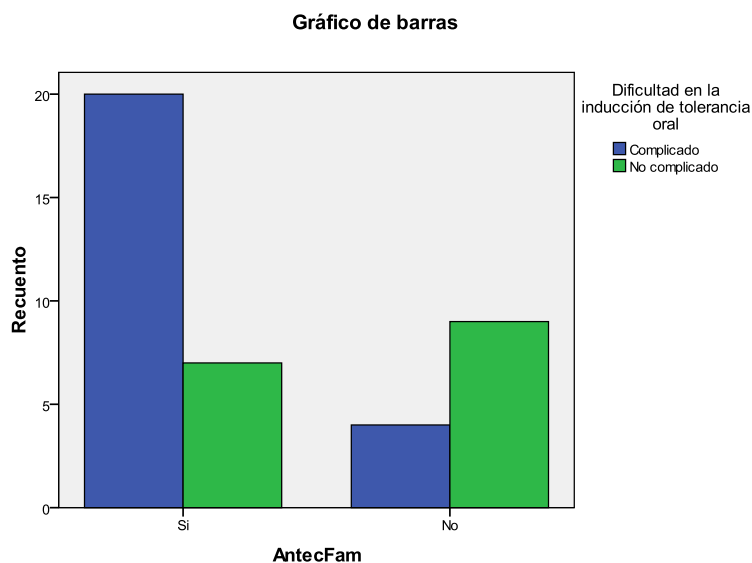


Figura 42.- Diagrama de barras de la variable “Antecedentes Familiares”

### ***Aspectos sociales y demográficos en la reacción inicial***

No se han detectado diferencias entre ambos grupos respecto a la asistencia a guardería, la presencia de animales en domicilio, el hábito tabáquico de los padres o el número de hermanos.

### ***Estudio Clínico Inicial.***

#### ***Distribución por sexos.***

En la distribución por sexos, en el grupo ITO complicado hay 12 mujeres y 12 varones, mientras que en el grupo No Complicado hay 6 mujeres y 11 varones, sin que la diferencia sea estadísticamente significativa.

#### ***Edad media de la reacción inicial.***

Ha sido de 4 meses, con desviación estándar de 1.5 meses, en el grupo ITO complicado, y de 3 meses con desviación 1,0 en el grupo ITO no complicado. Esta diferencia es estadísticamente significativa con una  $p = 0,014$ .

#### ***Lactancia y reacción inicial.***

Todos los pacientes habían recibido lactancia materna, pero, previamente, habían tomado biberón en la Maternidad tras el nacimiento, el 75% de los pacientes del grupo ITO complicado y en 53% de los pacientes con el grupo ITO no complicada.

La media del tiempo de lactancia materna antes de la reacción inicial con leche de vaca, en los pacientes ITO complicada fue de 5 meses con desviación estándar de 1.6 meses,

mientras que en los pacientes ITO no complicada fue de 4 meses con una desviación estándar de 3 meses. Esta diferencia es estadísticamente significativa  $p=0,039$ .

#### *Número de biberones (Tiempo de latencia)*

La reacción inicial con leche de vaca ocurrió tras el primer biberón en 6 pacientes en el grupo ITO complicado (58%) y en 23 pacientes de grupo ITO no complicada (53%). Con menos de una semana de lactancia artificial, tienen la reacción el 33 % de los pacientes del grupo ITO complicada, frente al 47% de los pacientes del grupo ITO no complicada. Con más de una semana de lactancia artificial, tuvieron la reacción el 8% de los pacientes del grupo ITO complicado, y ningún paciente del grupo ITO no complicada. No hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

#### *Clínica de la reacción inicial.*

En ambos grupos la urticaria es la manifestación clínica más frecuente, presentándola el 63% de los pacientes del grupo ITO complicada frente al 59% de los pacientes del grupo ITO no complicada.

La anafilaxia es la segunda manifestación clínica en frecuencia, afectando al 21% de los pacientes del grupo ITO complicado frente al 18% de los pacientes con ITO no complicada. Aparecieron síntomas digestivos en el 8% del primer grupo y en el 6% del segundo grupo. Los síntomas respiratorios afectaron al 8% de los pacientes del grupo ITO complicada frente al 18% de los pacientes del grupo ITO no complicada.

En la Figura 43, se puede observar la distribución de los síntomas clínicos con la ingesta de leche

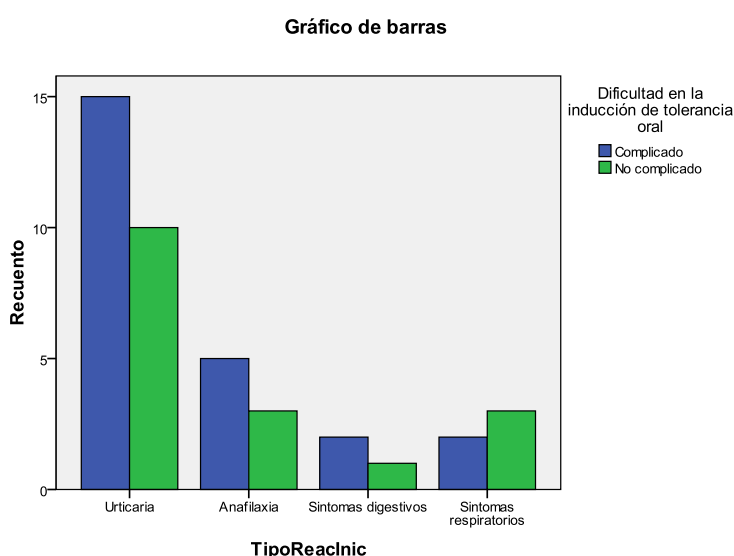


Figura 43.- Diagrama de barras de la variable Tipo de Reacción clínica en el momento inicial.

### *Sensibilización a otros alimentos.*

En el momento del estudio alergológico tras la reacción clínica inicial con leche de vaca, la sensibilización a otro alimento aparece en el 46% de los pacientes del grupo ITO complicada frente al 24% de los pacientes del grupo ITO no complicada, sin que estas diferencias sean estadísticamente significativas. En ambos grupos de pacientes, el huevo es el alimento implicado con mayor frecuencia. La media de la determinación IgE específica para clara de huevo ha sido 10 kU/L para los pacientes del grupo ITO complicada, frente a una media de 3 kU/L en los pacientes del grupo ITO no complicada, sin diferencias significativas.

### ***Estudio analítico de la reacción clínica inicial***

*IgE sérica total.* La IgE sérica total se encontraba elevada en el momento de la reacción, en el 59% de los pacientes del grupo ITO complicada, y en el 57% de los pacientes del grupo ITO no complicada, sin que esta diferencia fuese estadísticamente significativa. En el grupo ITO complicada la determinación de IgE sérica total ha sido 147 kU/L de media, con una desviación típica de 236 kU/L, mientras que en el grupo ITO no complicada la media fue 69 kU/L con desviación típica de 7 kU/L (ns).

*IgE sérica específica.* La determinación de IgE específica fue máxima en ambos grupos para la leche de vaca (71% en el grupo ITO complicada y 37.5% de los pacientes ITO no complicada). La IgE específica frente a alfa-lactoalbúmina ha sido el valor más alto en el 12.5% de los pacientes con ITO complicada frente al 31% en los pacientes con ITO no complicada. La determinación a BLG fue máxima en el 8% de los pacientes del grupo ITO complicada frente al 12.5% de los pacientes con ITO no complicada. La IgE frente a caseína ha sido el valor máximo de IgE específica en el 4% de los pacientes del grupo ITO complicada frente al 6% de los pacientes del grupo ITO no complicada, sin que estas diferencias sean estadísticamente significativas.

Ningún paciente de ambos grupos tuvo como máxima IgE específica la determinación frente a seroalbúmina bovina.

Se ha estudiado asimismo si, en el momento de la visita inicial, al menos una determinación de IgE específica a la leche de vaca y/o sus proteínas era mayor o igual a 3 kU/L. Se observó que el 63% de los pacientes del grupo ITO complicada y el 33% del grupo ITO no complicada, tenían al menos una IgE específica positiva frente a PLV superior o igual a 3 kU/L, con una significación de  $p=0.0074$ .

La determinación media de IgE específica para leche de vaca fue 10 kU/L en los pacientes del grupo ITO complicada con una desviación de 2 kU/L, mientras que en el grupo ITO no



complicada fue de 10 kU/L con una desviación de 18 kU/L (ns). Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en las determinaciones de IgE específica frente a proteínas lácteas por separado (ALA, BLG, BSA y caseína).

### 3.5. ÁRBOLES DE DECISIÓN

Los árboles de decisión sirven para poder predecir, según los valores que tenga un paciente sobre variables concretas, la probabilidad de que dicho paciente tenga en este caso, un protocolo de Inducción de tolerancia oral complicado o no complicado.

Si observamos el siguiente árbol de decisión (Figura 44), la primera variable introducida es *“Antecedentes Familiares”*.

En el primer Nodo (Nodo 15), podemos observar que, si los Antecedentes Familiares son positivos, el 74% de los pacientes tendrá una ITO complicada, mientras que si dichos antecedentes son negativos, el 71% tendrá una ITO no complicada.

Si se desea buscar una mayor discriminación, se introduce una segunda variable: *“Alguna determinación en el estudio inicial de alergia a leche de vaca mayor a 3 ku/L para las proteínas lácticas”*.

Si la respuesta a esta variable es Sí, puede observarse en el Nodo 32, cómo el porcentaje de ITO complicada que ya estaba en el 74%, si se le añade alguna IgE mayor de 3 kU/L a PLV, el porcentaje de ITO complicada sube ya al 92%.

Así pues, este comportamiento nos permite, con dos datos en el momento inicial de un estudio de Alergia a leche de vaca, como es el conocimiento de los Antecedentes familiares y alguna determinación de IgE superior a 3 KU/L, predecir con un 92% de probabilidades que ese paciente va a tener una ITO complicada.

Si la respuesta a la segunda variable es que No, observamos en el nodo 31 como el porcentaje de ITO complicada desciende del 74% al 57%, por lo que, de forma lógica, parece un indicador de buen pronóstico no tener IgE superior a 3 kU/L en el momento inicial del estudio.

En este grupo de pacientes, si introducimos una tercera variable, obtenida en el momento de la provocación, como es la Dosis a la que la provocación fue positiva, cuando la dosis es inferior a 16 ml, el 100% de los pacientes con Antecedentes familiares de alergia, IgE inferior a 3 kU/L y dosis positiva menor de 16 ml, van a tener una ITO complicada (nodo 33).

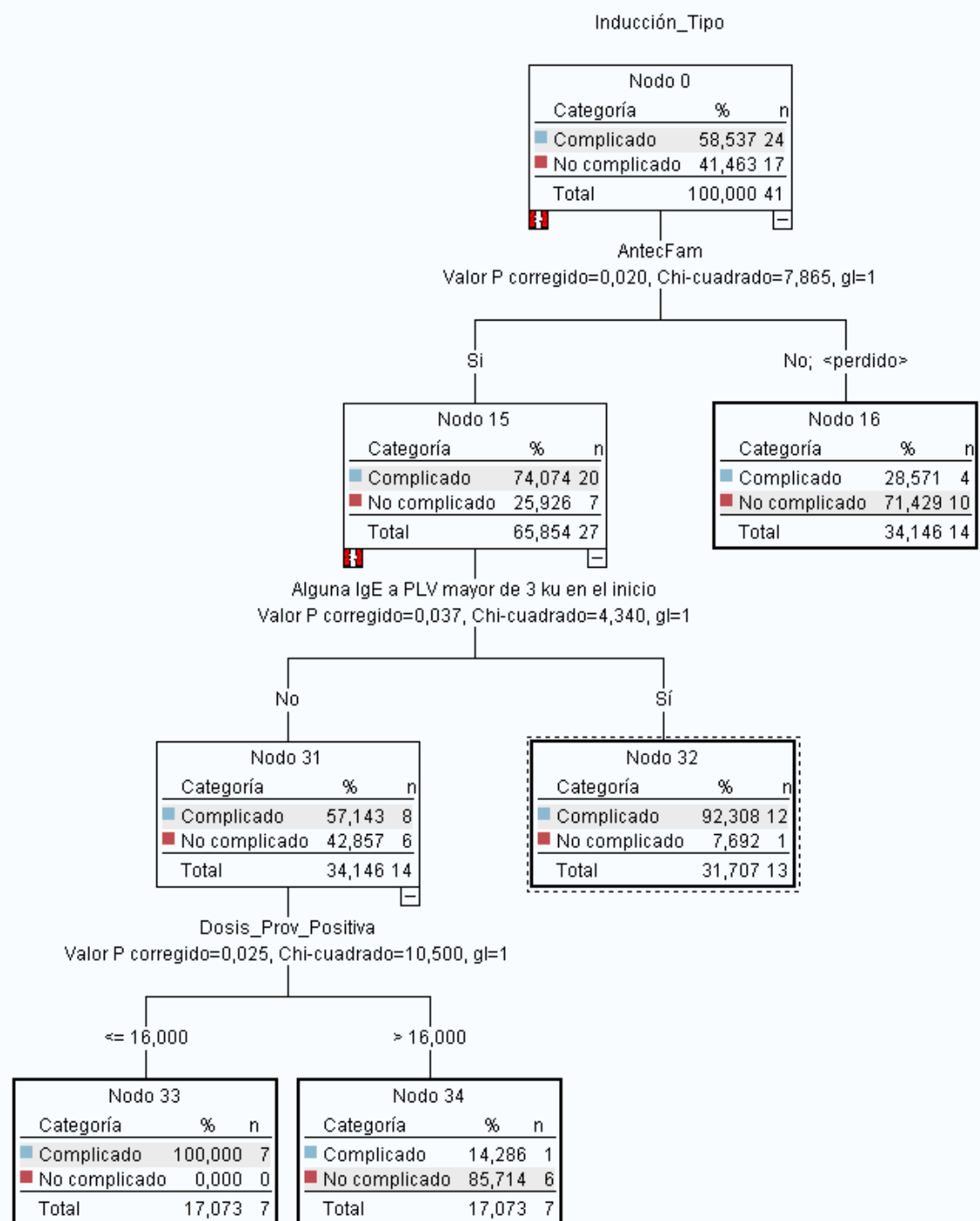


Figura 44.- Árbol de decisión correspondiente a la variable respuesta Inducción-Tipo y a los factores Antecedentes familiares, Alguna IgE mayor de 3 ku en el inicio y Dosis\_Prov\_positiva.

## 4. DISCUSIÓN

Al analizar los resultados de este estudio, se observa en primer lugar, el alto porcentaje de éxito terapéutico de este protocolo de ITO, así como la seguridad del mismo, siendo ambos, objetivos principales de este protocolo de inducción de tolerancia a leche de vaca.

Pero, además, este estudio realiza una observación a posteriori, comprobando la tolerancia en la evolución tres años después, confirmando dicha tolerancia alimentaria en todos aquellos pacientes que completaron con éxito el protocolo de ITO. Es decir, se confirma una persistencia en el tiempo de la eficacia de este protocolo de ITO a leche de vaca.

Basándonos en la literatura, (Sopo SM, et al 2010), (Skripak JM. et al 2009) y (Zapatero L. et al 2008) se observa que los protocolos de inducción de tolerancia son en su gran mayoría de larga duración, y en general, no están exentos de riesgos, (Barbi E. et al 2011), por lo que su coste tanto a nivel de calidad de vida, como socio-sanitario es elevado. Por todo ello, este estudio ha evaluado diversas variables como posibles factores pronósticos de alergia persistente a leche de vaca tras los dos primeros años de vida. El conocimiento de estas variables predictivas, permitirá en un futuro próximo lo siguiente:

- una mejor elección de los pacientes que se pueden beneficiar más de un protocolo ITO instaurado precozmente
- un mayor conocimiento sobre posibles complicaciones a la hora de realizar un protocolo de ITO según las características de los pacientes.
- una mejor elección de otras pautas de ITO así como del uso de tratamientos concomitantes, ITO más Omalizumab, en aquellos pacientes que por sus características, podemos prever una peor respuesta a este protocolo de inducción de tolerancia.

A continuación se analizan, a la luz de los resultados obtenidos, los aspectos que presentan estas situaciones.

### 4.1. Tolerancia natural versus tolerancia inducida

Uno de los aspectos más relevantes de este estudio es la evaluación de los posibles factores que están involucrados en que un paciente tolere de forma espontánea, de manera precoz, como ocurre en nuestro grupo de pacientes controles, menores de tres años de edad. Todos los pacientes de este grupo control, con la POCDGP negativa, todos ellos, debían haber tenido previamente, para ser incluidos en el estudio, al menos una prueba de provocación positiva en los dos años previos (Taylor SL et al., 2004), (Sampson HA, 2005), (Boyce JA et al., 2010), (Wanj J et al., 2011).

Uno de los objetivos del estudio, ha sido, intentar evaluar y analizar, diferencias clínicas y/o analíticas entre dos tipos de pacientes, los pacientes con una tolerancia natural espontánea, y pacientes que han tolerado tras realizar el protocolo de ITO con leche de vaca, es decir tolerantes inducidos.

El conocimiento de estos factores, puede ayudarnos a disminuir en lo posible la prevalencia de una enfermedad que va en aumento. La prevalencia de la alergia alimentaria en el momento actual en el mundo occidental se está incrementando. Así, en países como Estados Unidos, recientes estudios, como el llevado a cabo por Gupta et al (2011), colocan a la leche de vaca, como el segundo alérgeno más frecuente, responsable de la alergia a alimentos en menores de 8 años. Es por ello importante conocer la historia natural de la alergia a alimentos.

En la historia natural de la alergia a leche de vaca, la evolución de la determinación de IgE específica a las proteínas de la leche de vaca, es lo que determina los dos posibles modelos de evolución clínica (Skripak JM. et al, 2007). Cuando la tendencia es hacia la persistencia, los niveles de IgE específica a PLV ascienden de forma progresiva durante los primeros 4 años, alcanzan una meseta, y si hay un descenso, éste es muy gradual. Cuando la tendencia es hacia la remisión espontánea, las cifras de IgE específica, tienen un descenso continuo desde los primeros dos años de vida. Según estos autores, una cifra en torno a 50 KU/l, frente a PLV, es un marcador de posible alergia persistente. Para autores como Martorell et al (2008), la determinación de IgE específica a caseína es la que se relaciona de forma más estrecha con la alergia persistente a leche de vaca, presentando dos puntos de corte, uno con IgE a leche de vaca superior a 2,2 kU/L a los 36 meses de edad, y otro una IgE superior a 2.7 frente a caseína a los 48 meses de edad, se asocian a una prueba de provocación positiva con una probabilidad del 95%.

Estos trabajos son compatibles con los resultados obtenidos en este estudio. Así, tras realizar en los pacientes de edad media 3 años, una PODCP con leche de vaca, se obtuvieron dos grupos, un grupo con tolerancia espontánea y el otro grupo con una prueba de provocación positiva a leche de vaca. Analizando las cifras de IgE específica frente a leche de vaca y sus proteínas en ambos grupos, observamos, que los pacientes en los que la provocación fue positiva (Grupo Sintomático) solo el 30% mostraba una tendencia descendente de las cifras de IgE específica frente a PLV, mientras que el 80% de los pacientes que toleraron espontáneamente, la evolución descendente estaba presente en el 80% de los casos. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p=0,047$ ). La primera conclusión que podemos extraer de este dato, es que aquellos pacientes que desde el primer momento de su diagnóstico de alergia a leche de vaca y durante los dos años siguientes, muestran una evolución progresiva y descendente de sus niveles de IgE específica a PLV, tienen una mayor probabilidad de tolerar tempranamente la leche de vaca.

Otra conclusión interesante de este estudio, es observar, que las cifras de IgE específica en el momento de la reacción inicial no son determinantes ni discriminativas en la evolución posterior del paciente. Estas determinaciones iniciales de IgE a PLV no discriminan qué pacientes van a tolerar posteriormente, antes de los 4 años, y cuáles no. Sin embargo la evolución, descendente o no, de las cifras de IgE específicas a lo largo del tiempo sí son muy significativas y relevantes en la evolución clínica.

Si analizamos las cifras de IgE específicas a PLV, inmediatamente antes de la PCDCP, hecha entre los 2 y los 4 años de edad, en la inmensa mayoría de los pacientes ya observamos que son distintos de forma significativa. Así, en el grupo Sintomáticos, los valores de IgE específica a leche de vaca eran de 21,3 kU/L, frente a una media de IgE específica a leche de vaca de 0,9 kU/L en el grupo de pacientes con tolerancia en esta prueba (Grupo Control). La mediana en el grupo Tolerante/Control es 0,8 kU/L frente a 12,9 kU/L en el grupo Sintomáticos. Esta diferencia entre los dos grupos es estadísticamente significativa ( $p = 0,000$ ), según la prueba de Mann-Whitney.

Si se analizan una a una las determinaciones de IgE específica frente a cada una de las PLV, se observan diferencias estadísticamente significativas, en la determinación de IgE frente a caseína. Así, previo a la POCDP, la determinación de IgE específica para caseína ha sido 0,6 kU/L, para el grupo Tolerante/Control y 13,9 kU/L para el grupo Sintomáticos. La mediana ha sido de 0 kU/L para el control y 6,9 kU/L para el grupo Sintomáticos. Esta diferencia entre los dos grupos es estadísticamente significativa ( $p = 0,000$ ), según la prueba de Mann-Whitney. En la determinación de IgE específica frente al resto de proteínas lácticas, no se observan diferencias estadísticamente significativas.

Estos datos, revelan que todos los pacientes en los que se realizó PODCCP con leche de vaca, no habían mostrado, durante su etapa de lactantes, diferencias estadísticamente significativas respecto a la IgE específica frente a PLV en el momento de su reacción inicial con leche de vaca. Sin embargo, sí que la posterior evolución de la IgE específica durante los dos primeros años de vida, es un indicador de persistencia del estado alérgico. Así, aquellos pacientes con una evolución ascendente de la IgE específica tienen un peor pronóstico.

Otro aspecto que deriva de este hecho, es que cifras altas de IgE específicas a PLV en la primera visita del lactante alérgico a leche de vaca, no implican *per sé* un peor pronóstico, ni contraindican una prueba de provocación oral con leche de vaca que a esta edad puede ser en abierto o en simple ciego, y se puede iniciar con esta edad, un protocolo de ITO con leche de vaca.

## **4.2. Eficacia del protocolo de Inducción de tolerancia oral**

Durante los primeros años del desarrollo de los diferentes protocolos de inducción de tolerancia oral, la evaluación de su eficacia se centraba en alcanzar el éxito inicial de la tolerancia. Los porcentajes de éxito alcanzados fueron, en general, muy altos, superiores al 70%. Con el paso del tiempo, los estudios de inducción de tolerancia oral, han tratado de contestar otras preguntas: ¿es la tolerancia alcanzada un efecto transitorio o persistente?, ¿cómo evolucionan los pacientes en los que hemos inducido tolerancia? En la evaluación inmediata de este estudio, el 85% de los pacientes alcanzó la tolerancia de 200 ml de leche de vaca, Pero lo más interesante es el seguimiento posterior a estos pacientes: Así, todos ellos han sido re-evaluados por entrevista telefónica y la mitad en visita presencial con estudio analítico. Cabe destacar, como resultado altamente positivo, que al cabo de tres años, todos los pacientes que alcanzaron el éxito en la primera fase de este protocolo ITO continúan tolerando la leche. De los seis pacientes restantes que no alcanzaron el éxito pre-establecido, es decir, conseguir la tolerancia de al menos el 200 ml de leche de vaca, tres de ellos, alcanzaron una tolerancia parcial, que a día de hoy les permite consumir alimentos que contienen pequeñas cantidades de leche como bollería o embutidos, no tomando otros lácteos. De los tres pacientes restantes, una paciente no pudo completar el estudio por rechazo intensísimo a la leche de vaca y derivados, que sigue manteniendo en la actualidad, por lo que solo ingiere cantidades inadvertidas de leche de vaca. Es interesante observar como un porcentaje nada despreciable de los pacientes que llegan a completar, incluso, con éxito un protocolo de ITO, presentan un rechazo importante del sabor e incluso del olor de la leche y el queso, siendo los yogures los lácteos mejor aceptados. En este estudio hasta el 24% de los pacientes refería no gustarles el sabor de la leche.

De las dos pacientes restantes, que tuvieron que abandonar el estudio por reacciones adversas graves, una de ellas, ha seguido nuevo protocolo de Inducción de tolerancia a leche de vaca, con fase de inducción de tolerancia más lenta, espaciando los aumentos de dosis. La paciente en el momento actual, tolera 100 ml de leche de vaca y dieta libre en productos lácteos (yogures y helados). La otra paciente sigue siendo alérgica a leche de vaca.

Sin embargo, la tasa de eficacia a largo plazo al revisar todos los estudios es mucho mayor (Fisher et al, 2011), (Land et al, 2011). Una posible explicación, es que en este estudio, el tiempo empleado en la ITO es muy largo, una media de casi 8 meses. Lo que a priori parece ser un defecto de este protocolo, puede ser una ventaja, y es que probablemente las inducciones de tolerancia que se hacen lentamente, consigan un efecto más duradero en la tolerancia permanente a la leche de vaca, disminuyendo la tasa de fracaso posterior.

Como se reconoce actualmente, el conocimiento de la verdadera tolerancia a leche de vaca, exige un periodo de eliminación del alimento una vez alcanzada su tolerancia. Para un mayor conocimiento de la persistencia del efecto terapéutico, se requiere el diseño de estudios con grupo control, así como estudios con periodo de eliminación del alimento, una vez alcanzada la tolerancia, para confirmación de inducción de tolerancia oral o, simplemente, una desensibilización temporal. La mayoría de los estudios realizados adolecen de estos requisitos y por ello, el meta-análisis realizado por Fisher et al (2010), sobre la eficacia de inducción de tolerancia oral, indica que solamente tres estudios cumplían los criterios de inclusión y en dos de ellos, se observaba una disminución de la alergia al final del protocolo, pero sin seguimiento posterior bajo nueva dieta de eliminación. El meta-análisis concluye que no se puede demostrar la eficacia de los protocolos de ITO frente a la evolución natural en la alergia a leche de vaca. Por ello, este tipo de tratamiento, no lo incluye en las guías clínicas de tratamiento habitual.

En mi estudio, no se ha realizado un periodo de eliminación de la leche de vaca, una vez alcanzada la tolerancia. Las razones han sido varias: por un lado, existe la consideración ética, de que la retirada absoluta de leche de vaca y derivados, durante un intervalo de tiempo que suele oscilar entre los 2 y 3 meses, pudiera perjudicar el estado nutricional del paciente, así como su calidad de vida. Por otro lado, si nos basamos en la inmunoterapia más conocida y sobre la que existe mas experiencia, con inhalantes o alergenitos medioambientales, la duración de la inmunoterapia se mantiene al menos 3 años. Por tanto, en el caso de realizar dicho periodo de eliminación, debería hacerse cuando el paciente lleve al menos 3 años tolerando la leche de vaca y derivados. Por otra parte, en el estudio analítico realizado en mis pacientes, el protocolo de ITO en sí mismo, no ha variado la tendencia alérgica de los pacientes, puesto que los que han iniciado dicho protocolo con mayores niveles de IgE también lo han terminado, con los valores de IgE específica a PLV más altos. De este hecho puede deducirse, que si se suspende la ingesta precozmente, una vez alcanzada la tolerancia, un alto porcentaje de los pacientes, van a volver a presentar reacción clínica al reintroducir la leche de vaca. Por ello, es necesaria la investigación de un marcador inmunológico que nos permita ver en qué momento del tiempo un paciente ha alcanzado una tolerancia inmunológica, lo que evitará nuevas dietas de exclusión que pueden ser bastante traumáticas para un paciente que ya ha estado varios meses intentando alcanzar una tolerancia clínica, e introduciendo en su dieta alimentos hasta entonces prohibidos. Tampoco se pueden olvidar los posibles problemas nutricionales de estas de eliminación que pueden conllevar déficits de nutrientes como el calcio.

Cuando se analiza la eficacia de los protocolos ITO, uno de los aspectos más evaluados es la disminución de las cifras de IgE específica a PLV., Existen datos discordantes: en algunos estudios no se observa disminución alguna de la IgE específica a PLV, mientras que en

otros sí. En este trabajo, no hay una diferencia significativa entre las cifras de IgE específica al inicio y al final de ITO. Sin embargo, sí que hay diferencias estadísticamente significativas entre aquellos pacientes que tuvieron un protocolo ITO con más complicaciones, frente a los que pudieron seguir el protocolo sin complicaciones. Así, podemos observar, como aquellos pacientes que durante la ITO han tenido mayor número de reacciones adversas, necesidad en mayor medida de adrenalina para tratar las reacciones, mayor duración de la ITO y más rechazo de los lácteos, han presentado valores significativamente más altos de las IgE específicas a PLV, que los pacientes con un desarrollo del protocolo ITO no complicado, como se puede observar en el capítulo Resultados.

Una vez concluido el protocolo ITO, se ha estudiado de forma retrospectiva, posibles diferencias en el momento del inicio de la ITO, entre los pacientes con ITO complicada y los pacientes con ITO no complicada.

En los datos analizados, se ha observado, como los pacientes con ITO complicada, ya presentaban antes de iniciarse el protocolo valores más altos de IgE específica que los que luego toleraban bien el protocolo ITO. Si comparamos ambos grupos de pacientes en el momento del inicio del protocolo ITO, se observa que el valor medio de la variable IgE específica máxima a leche de vaca en el momento de la provocación en los pacientes con ITO complicada es 28 kU/L, siendo la media de 12,2 kU/L en el grupo con tolerancia inferior a 200 ml. Esta diferencia es estadísticamente significativa ( $p = 0,005$ ).

Como puede observarse, los pacientes ya eran diferentes al inicio de la ITO, y siguen siéndolo al finalizar el protocolo. Este protocolo en sí, no ha modificado la base alérgica de estos pacientes, y el grupo con cifras más elevadas de IgE es el que ha evolucionado peor. Sin embargo, el conocimiento de las variables que puedan predecir cuando un paciente tiene una alta probabilidad de tener un protocolo ITO complicado, nos permite buscar alternativas de tratamiento en los pacientes con factores predisponentes a tener una ITO complicada, como otros protocolos de inducción de tolerancia o utilizar tratamientos coadyuvantes.

#### **4.3. Seguridad del protocolo de Inducción de tolerancia oral**

El 63% de los pacientes han desarrollado reacciones adversas durante el protocolo de ITO, pero solo con reacciones graves dos de los 41. Estos datos son similares a los referidos por Zapatero et al (2008), que observan que el 69% de sus pacientes tuvieron reacciones adversas durante el protocolo, siendo en su mayoría de carácter leve, aunque en tres casos las reacciones fueron graves y generalizadas, precisando adrenalina para su control clínico.



La aparición de reacciones adversas a lo largo de un protocolo de inducción de tolerancia es uno de los aspectos que genera mayor preocupación a la hora de realizar este tipo de tratamiento. Así, Shripak et al (2008) realizan en 19 pacientes, entre 6 y 17 años, un estudio de dos cohortes, 12 en el grupo activo y 7 en el grupo placebo. Casi la mitad de los pacientes del grupo activo que recibieron leche de vaca, desarrollaron reacciones adversas durante el tratamiento, frente a un 11% del grupo control. Sin embargo, estas reacciones adversas fueron en su mayoría leves y, fundamentalmente, a nivel local, como prurito en los labios o en la lengua, angioedema labial o eritema peribucal, seguido de síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, tan solo un 1% tuvo reacciones anafilácticas. Para estos autores, el 90% de las reacciones adversas durante su protocolo son transitorias y no requieren tratamiento.

En mi estudio, los factores que estuvieron implicados en la aparición de reacciones durante la desensibilización fueron el aumento de la dosis en un 39% (16/41), y la presencia concomitante de infecciones probablemente virales, coincidiendo con el periodo de inducción de tolerancia oral en el 24% (10/41) de los pacientes. Estos datos coinciden con el estudio de Staden et al, (2007), en el que observaron que hasta el 84% de los pacientes tuvieron efectos adversos considerados leves, mientras que el resto (4 pacientes) tuvieron reacciones moderadas que requirieron tratamiento con antihistamínicos y corticoides, pero no con adrenalina. Los factores desencadenantes de la reacción fueron el aumento de dosis, las infecciones respiratorias y el ejercicio físico. El conocimiento, tanto por parte del equipo médico como de los padres, de estos posibles inductores de reacciones adversas durante el protocolo ITO, es de especial importancia para su adecuado manejo y la prevención en lo posible de reacciones adversas.

En nuestro grupo, se realizó pre-tratamiento con un fármaco antihistamínico (dexclorfeniramina) en el 85% (35/41) de los pacientes.

Con respecto a las reacciones adversas graves, incluyendo como tales la anafilaxia y el choque anafiláctico, las presentaron dos de los 41 pacientes. En ambos casos, al ocurrir de forma repetida, se decidió suspender el protocolo en las dos pacientes, ambas mujeres y con valores de IgE específica superiores a 100 kU/L para leche de vaca y caseína. Una de ellas presentó tras la ingesta de 0,1 ml de leche de vaca, dolor abdominal, náuseas, mareo con hipotensión, vómitos, rinorrea y dificultad respiratoria moderada. Preciso tratamiento con adrenalina de forma repetida, e ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. En la segunda paciente las reacciones clínicas consistían en dificultad respiratoria, con tos, rinorrea, congestión nasal, estornudos, sibilancias y disfonía tras la ingesta de 4 ml de leche de vaca. En el resto de los 35 pacientes que presentaron reacciones adversas durante la ITO, estas fueron leves o moderadas, y fácilmente controlables con tratamiento con un fármaco antihistamínico veinte minutos antes de la ingesta. El aumento de dosis, fue el principal

motivo de aparición de reacciones adversas, por lo que la actitud en los pacientes con reacciones adversas al intentar aumentar la dosis, es volver a la dosis previa tolerada y reintentarlo de forma más paulatina. Esta actitud nos lleva a una prolongación de la duración del estudio, pero de esta forma los pacientes presentan un menor número de reacciones adversas, y con una menor gravedad. Para tratar de paliar la influencia de otros factores conocidos como desencadenantes de una reacción adversa durante una ITO, como las infecciones concomitantes, el ejercicio físico, o la toma de antiinflamatorios no esteroideos, los padres de los pacientes eran informados para evitar el ejercicio físico en la siguiente hora a la administración de la dosis de leche de vaca, así como para retroceder a la dosis previa, si el paciente presentaba una infección respiratoria o tomaba la citada medicación.

En la literatura, se han descrito, (Meglio P. et al 2008), (Staden U. et al, 2007) reacciones adversas graves durante los protocolos de inducción de tolerancia oral, lo que nos lleva a la necesidad de recalcar la importancia de realizar dichos protocolos en unidades especializadas, con el equipo médico necesario y los especialistas adecuadamente formados para llevarlos a cabo. Así recientemente, Nieto et al, (2010) han publicado una reacción adversa de asma casi mortal durante el curso de una desensibilización a leche de vaca en una paciente de 15 años, que tras la ingesta de 2,5 ml comienza con sibilancias y dificultad respiratoria, que pese a las dosis apropiadas de adrenalina, broncodilatadores y corticoides precisó intubación y sedación, con ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. Berti et al (2008), que realizan sobre 30 pacientes con alergia grave a leche de vaca un protocolo de inducción oral, tienen reacciones adversas en más de la mitad de los pacientes, necesitando 4 de ellos, tratamientos repetidos con adrenalina intramuscular por presentar cuadros anafilácticos durante el protocolo ITO.

En los últimos años, la tendencia universal a la hora de realizar un protocolo ITO es utilizar aquellos de menor duración. En mi estudio el protocolo es una pauta convencional, de 6 meses de duración. Diversos autores han realizado pautas *rush*, es decir, abreviadas, con el objetivo de alcanzar antes la tolerancia oral. Uno de los aspectos más controvertidos de estas pautas, es el aspecto de la seguridad. Una cuestión actualmente en debate es si durante un protocolo ITO tipo *rush* se produce un mayor número de reacciones adversas y/o éstas son de mayor gravedad. En principio en una pauta *rush* se requiere mayor vigilancia del enfermo, en ocasiones bajo hospitalización, y la tasa de reacciones adversas es más elevada. Ya en el año 1999, Bauer et al, llevaron a cabo esta pauta de 5 días en una paciente alérgica a leche de vaca. Más recientemente, Dobberstein K. et al (2008) realizaron una pauta *rush* en 9 pacientes, alcanzando la tolerancia en 6 de ellos. Los tres restantes acabaron el protocolo con tolerancias inferiores a 50 ml. Todos los pacientes sufrieron a lo largo de la ITO, reacciones adversas, la mayoría leves que no requirieron tratamiento,

excepto un paciente que presentó un episodio de broncoespasmo, y los tres pacientes con tolerancia parcial que sufrieron repetidas reacciones de urticaria generalizada, dolor abdominal y vómitos. Para estos autores, esta tasa de reacciones adversas es aceptable, debido a que sus pacientes presentaban frecuentes reacciones accidentales por trasgresiones inadvertidas que alteraban su calidad de vida de forma importante así como su estado de salud.

No es despreciable el porcentaje de pacientes que sufren efectos adversos durante un protocolo ITO y la potencial gravedad de los mismos. Autores como Sopo et al, (2010), refieren que hasta un 20% de pacientes en los que se lleva a cabo un protocolo ITO acaban suspendiéndolo o abandonándolo, por los efectos adversos, por lo que consideran este tratamiento más para investigación clínica que para práctica habitual.

La elección entre una pauta *rush* y una pauta convencional, no se basa tanto en el hecho de la aparición de los efectos adversos durante el protocolo, sino en la eficacia a largo plazo de la inducción oral tipo *rush*. Un estudio favorable es el de Martorell y col (2007; 37) en el que realiza pauta de inducción oral a 4 pacientes, en 5 días, con tolerancia de todos ellos. Evaluados tres años después, los cuatro pacientes mantienen el estado de tolerancia oral. Otros autores como Beyer et al, (2010), no tienen una evolución tan favorable, persistiendo la tolerancia en solo el 50 % de los pacientes tras una pauta *rush* de ITO con leche de vaca. En los últimos años, en un intento, por un lado de disminuir la posibilidad de reacción adversa durante una ITO, y por otro, de que la tolerancia alcanzada sea un efecto permanente, se ha desarrollado asimismo pautas ultra-lentas, como las llevadas a cabo por Kaneko et al (2010). En este estudio, en 10 pacientes con alergia a leche de vaca, realizan un protocolo donde la dosis inicial es 1 gota de leche diluida en 20 ml de agua (aproximadamente 0.025 ml de leche), realizándose los incrementos de dosis cada 2 semanas. En esta pauta 8 de los 10 pacientes completaron el tratamiento, alcanzando una tolerancia de 100 ml de leche. Los dos pacientes restantes abandonaron el tratamiento, por urticaria y eritema peribucal con 5 y 20 ml de leche de vaca respectivamente, decidiendo las familias abandonar el tratamiento. Con respecto al grupo que toleró, tres de ellos tuvieron reacciones adversas muy leves, como eritema peribucal, que no requirieron medicación alguna. Esta pauta ultra-lenta, presenta por tanto una tasa de efectos adversos moderados o graves muy baja.

En esta línea Carminiti et al, (2009) realizan un estudio similar con un protocolo de ITO que se inicia a dosis muy bajas de leche de vaca, con aumentos lentos semanales. Comienzan el protocolo ITO con 1 gota de la dilución de 1 ml de leche entera en 25 ml de agua, y van realizando incrementos semanales doblando la dosis, hasta alcanzar la tolerancia de 200 ml de leche, a lo largo de 18 semanas, presentando una tasa de efectos adversos muy leve, únicamente un paciente no pudo alcanzar la tolerancia total y sí parcial de 64 ml de leche,

los pacientes restantes (5/6) alcanzaron tolerancia de 200 ml de leche de vaca, sin referir reacciones adversas.

Recientemente, se ha utilizado la terapia con un monoclonal anti-IgE, (Omalizumab) como tratamiento coadyuvante de la ITO, para tratar de disminuir las reacciones adversas. Su utilización durante un protocolo de inducción oral a leche de vaca, permite tolerarlo mejor, y disminuir de forma significativa el número de reacciones adversas, así como la duración del protocolo. Plaza et al, (2009) llevan a cabo un protocolo de inducción de tolerancia oral con la administración concomitante de Omalizumab durante 17 semanas. En los pacientes que siguieron el tratamiento, 5 niños, todos alcanzaron la tolerancia final de leche, sin presentar efectos adversos durante el protocolo que tuvo una duración media en estos pacientes de 17 semanas. En el grupo no tratado, la inducción de tolerancia tuvo una duración de 40 semanas, hubo 58 reacciones adversas, de las cuales 7 de ellas, precisaron adrenalina.

Nadeau et al, (2011), realizan un estudio con 11 pacientes alérgicos a la leche de vaca, de edades comprendidas entre los 7 y los 17 años, combinando un protocolo ITO con terapia con Omalizumab. Todos los pacientes toleraron esta prueba de provocación. Los 9 pacientes continúan tolerando 250 ml de leche de vaca a diario aunque no se especifica el tiempo de evolución. Con respecto a la seguridad, en este estudio, la tasa de efectos adversos fue de 32 reacciones en un total de 2199 dosis administradas (1,6%), y estas reacciones adversas, fueron en su mayoría leves. El porcentaje de reacciones adversas moderadas fue de un 0.3% correspondiente a dolor abdominal y vómito y un 0.1% tuvo una reacción grave con edema de lengua el primer día del protocolo ITO durante la pauta *rush* que respondió bien al tratamiento con adrenalina. Todos los sujetos toleraron Omalizumab sin reacción alguna.

En mi grupo de pacientes hubo dos fracasos en el tratamiento. En estas dos pacientes con alergia grave a leche de vaca no se utilizó Omalizumb debido a que en el momento del estudio, no estaba aprobado para su edad. En otros estudios, como el llevado a cabo por Nadeau et al (2011), se realiza un protocolo de ITO con tratamiento coadyuvante con buenos resultados clínicos, obteniéndose la tolerancia en 9 de los 11 pacientes en los que se realizó. Aunque estos resultados parecen prometedores, se requieren no obstante nuevos estudios para determinar la seguridad de estos protocolos, una vez suspendida la administración concomitante de Omalizumab..

#### **4.4. Definición de los pacientes idóneos sobre los que realizar una ITO**

Los protocolos de inducción de tolerancia oral, son e general, largos y/o costosos, tanto para el paciente como para los servicios de Alergología. Por todo ello, es útil conocer qué tipo de pacientes es el candidato ideal para una inducción de tolerancia oral, es decir, en qué

pacientes podemos intentar un protocolo ITO y en qué momento de la evolución clínica. El principal objetivo de una ITO es que un paciente con un patrón de alergia alimentaria persistente, tolere el alimento; por lo tanto, el candidato ideal es aquel paciente que no va a evolucionar bien. Para identificar y poder detectar a este grupo de pacientes, he intentado en primer lugar, hallar diferencias entre pacientes que habían tenido una buena evolución clínica de forma natural frente a los que entre 2 y 3 años tras el diagnóstico inicial de alergia a leche de vaca, persistía su estado alérgico. Así, en la prueba de provocación controlada con placebo doble ciego, con leche de vaca, de los 52 pacientes incluidos, 11 toleraron de forma espontánea (grupo Control) y los 41 restantes tuvieron una provocación positiva (grupo Sintomáticos).

Se ha realizado un estudio comparativo entre estos dos grupos de pacientes, de forma retrospectiva, con respecto al momento de su reacción inicial con leche de vaca en el primer año de vida. En dicho estudio, se ha observado, que la dermatitis atópica está presente en el momento del diagnóstico inicial de APLV, en el 100% (11/11) de los pacientes del grupo Control y en el 64% (27/51) de los pacientes del grupo de Sintomáticos. Esta diferencia es estadísticamente significativa con  $p = 0,02$ . Este hecho parece indicar que la Dermatitis Atópica en el momento del diagnóstico inicial y cuando el paciente es un lactante, podría ser un indicador de evolución favorable en la alergia a leche de vaca..

Eran primogénitos el 71% de los pacientes sintomáticos frente al 55% de los controles, con una  $p=0.02$ . No se hallaron otras diferencias estadísticamente significativas. El ser hijo único o no tener hermanos mayores, es ya un factor ya conocido, predisponente a las enfermedades alérgicas de acuerdo con la teoría higienista. Así, en series como la de Matricardi P.M. et al (1998), se observó una relación entre mayor prevalencia de atopia y no tener hermanos mayores.

En la provocación que se realizó en la primera visita tras la exposición y reacción a leche de vaca, cuando todos los pacientes eran lactantes, se observa que la dosis media a la que la provocación fue positiva fue de 62 ml con una desviación estándar de 53 ml en el grupo control, frente a una media de 0,5 ml y 2,2 de desviación estándar en el grupo sintomáticos. Esta diferencia es estadísticamente significativa con una  $p = 0,009$ . Esta diferencia es muy llamativa y nos informa que los pacientes que, posteriormente, tras una evolución de 2-3 años tuvieron una provocación positiva, ya la tuvieron a una dosis mucho menor que en aquellos pacientes en los que posteriormente la provocación fue negativa. Este dato puede impulsar hacia el conocimiento de qué factores, ya en un estadio muy precoz de la alergia a leche de vaca, pueden informarnos sobre la evolución de los pacientes, para poder actuar más precozmente. Aquellos pacientes cuya primera provocación, en el primer año de vida, con leche de vaca sea positiva a dosis muy bajas, tienen más probabilidades de seguir siendo alérgicos a leche de vaca pasados los primeros 2-3 años de vida.

Otro hallazgo importante, es que pese a la diferente dosis, a las que fueron positivas las provocaciones de lactantes en el grupo control y sintomático en el momento inicial del estudio, no hubo diferencias estadísticamente significativas en los valores de IgE a PLV en ambos grupos, salvo en la media de IgE a BLG, siendo de 0,7 en el grupo control, frente a 4 kU/L en el grupo sintomático con una  $p= 0.04$ . Ello nos puede indicar, que las cifras de IgE a PLV, en el momento inicial del estudio de alergia a leche de vaca en un bebé, no están tan claramente asociadas a una mejor o peor evolución clínica, pero la dosis a la que esa provocación es positiva si que lo indica, ya que dosis muy bajas que desencadenan positividad, se asocian a persistencia de la alergia a leche de vaca a los 3 años de edad. Por tanto, ya en el momento de la primera reacción clínica con leche de vaca, tenemos dos datos que nos indican que el paciente es candidato a una alergia persistente a leche de vaca, y por tanto, necesitará un protocolo ITO para intentar que alcance la tolerancia. Estos dos datos son:

- ser primogénito
- tener una prueba de provocación hospitalaria en el momento de la primera reacción clínica con leche de vaca, positiva con una dosis muy baja de la misma.

#### **4.5. Cumplimiento del protocolo y posibilidad de predecir el éxito del mismo**

Cuando se elabora un protocolo de Inducción de tolerancia existe siempre la posibilidad de que no tenga éxito, o bien, que debido a la aparición de efectos adversos haya que realizar modificaciones en su pauta. Para aclarar esta situación, se ha dividido al grupo de 41 pacientes que había completado el protocolo de ITO en dos subgrupos: ITO complicada e ITO no complicada. Se ha definido como ITO complicada a la de aquellos pacientes con mayor número de efectos adversos, necesidad de haber usado adrenalina alguna vez durante la ITO así como una mayor duración del tratamiento.

De los 41 pacientes con provocación positiva con leche de vaca, a los que se realizó el protocolo de inducción de tolerancia oral, la ITO fue complicada en 24 pacientes (subgrupo ITO complicada), frente a 17 pacientes en los que la inducción de tolerancia no fue catalogada como complicada (subgrupo ITO no complicada).

Analizando diferencias entre ambos subgrupos, se observa, en primer lugar, que los pacientes en los que el protocolo de Inducción de tolerancia se complica, alcanzan una dosis de leche final tolerada menor, que en los pacientes con ITO no complicada. Los efectos adversos durante el procedimiento, así como la mayor duración del mismo llevan a que no se llegue a alcanzar la dosis teórica final de leche. Así, el 100% de los pacientes con ITO no complicada (17/17), alcanzaron la dosis final de 200 ml de leche de vaca, frente al 75% de los pacientes con ITO complicada (18/24).

A nivel analítico, cabe destacar las diferencias significativas en los niveles de IgE sérica total y específica a PLVs al final del protocolo ITO entre ambos grupos.

Los pacientes con ITO complicada tienen valores analíticos de sensibilización alérgica, claramente superiores a los pacientes con ITO no complicada.

Este hecho, implica la necesidad de investigar si estos dos subgrupos de pacientes, ITO complicado e ITO no complicado, eran ya diferentes en el momento de iniciar el protocolo de ITO, con el objetivo de poder predecir en qué pacientes este protocolo de ITO se va a poder completar con mayor o menor éxito.

Para ello, en este estudio se han analizado posibles diferencias en distintas variables, medidas en dos momentos de la evolución clínica de estos pacientes.

El primero tras la provocación controlada doble ciego con placebo, previa al inicio de la ITO, y el segundo momento, estudiando retrospectivamente a los pacientes en el momento de su reacción clínica inicial con leche de vaca.

**1.- En el momento previo a iniciar la ITO tras la provocación doble ciego controlada con placebo**, se observa como los pacientes del grupo ITO complicado, ya presentaban cifras más altas de IgE específica a PLV, una dosis positiva menor, y una mayor necesidad de uso de adrenalina durante la provocación, que los pacientes con ITO no complicado, siendo todas estas diferencias estadísticamente significativas.

Es por tanto, interesante observar como antes de empezar el protocolo ITO, ambos grupos, ITO complicada e ITO no complicada ya se diferenciaban en el estudio alergológico, presentado los pacientes que luego tendrían una ITO complicada valores mas altos, de forma significativa, de IgE específica a leche de vaca y caseína, frente a los pacientes, cuya ITO no será complicada.

La dosis positiva en la provocación diagnóstica de confirmación previa a la ITO fue 10 ml, con una desviación estándar 13,1 ml en los pacientes con ITO complicada, frente a una media de 35,1 ml con desviación estándar de 36,2 ml en los pacientes con ITO no complicada. Esta diferencia fue estadísticamente significativa con una  $p = 0,007$ .

En esta provocación precisó adrenalina el 50% de los pacientes con ITO complicada (12/24), frente al 6% (1/17) de los pacientes con ITO no complicada. Esta diferencia fue estadísticamente significativa con una  $p = 0,007$ .

Otro dato clínico relevante, es la asociación de Dermatitis Atópica persistente al llegar a los 3 años de edad e ITO complicada. Así, en este grupo, presentan Dermatitis Atópica persistente el 46% (11/24) frente al 12% (2/17) de los pacientes con ITO no complicado, con diferencia estadísticamente significativa con una  $p = 0.02$ . Este hecho podría ser un indicador de marcha atópica y una mayor predisposición alérgica, y por tanto una peor evolución en el protocolo de ITO.

Autores como Eigenmann P.A. et al (1998), ya observaron como entre los pacientes con dermatitis atópica, había una mayor prevalencia de alergia alimentaria. La Dermatitis Atópica en los primeros años de vida tiene una connotación diferente pasados los dos primeros años de edad. En la época de lactante, es muy frecuente, su curso es generalmente benigno y, como se ha visto anteriormente, no indica un factor de mal pronóstico para la persistencia de la alergia a leche de vaca. Sin embargo, la persistencia de dermatitis atópica más allá de esta edad sí que se asocia a un peor pronóstico, a una probable marcha alérgica y a un mayor estatus alérgico. En este sentido, autores como Suh J. et al (2011), han evaluado a un grupo de pacientes con dermatitis atópica y alergia a leche de vaca a los dos años de edad, observando que el 67% de los pacientes con Dermatitis Atópica, toleró la leche a los 5 años de edad, persistiendo a esta edad, más de un 30% de los pacientes con alergia a leche de vaca.

**2.- En el momento de la reacción inicial a leche de vaca:** Los pacientes con ITO complicada tienen antecedentes familiares de atopia más frecuentes de forma estadísticamente significativa que los de ITO no complicada.

Asimismo, los pacientes con ITO complicada debutan con alergia a leche de vaca a una edad algo más tardía que los de ITO no complicada, lo que podría ser debido a la mayor duración de la lactancia materna en los pacientes más complicados.

La edad media de la reacción inicial ha sido de 4 meses con desviación estándar de 1,5 meses en el grupo ITO complicado, y de 3 meses con desviación 1,0 en el grupo ITO no complicado. Esta diferencia es estadísticamente significativa con una  $p = 0,014$ . De este dato, podríamos deducir que un mayor tiempo de lactancia materna, podría asociarse a una peor evolución clínica de la alergia a leche de vaca en cuanto a su respuesta a un protocolo de inducción de tolerancia a leche de vaca. Este dato va en paralelo al tiempo de lactancia materna, presentando una media de 5 meses en el grupo ITO complicada, frente a una media de 4 meses de lactancia materna en el grupo ITO no complicada siendo esta diferencia significativa. Ambas variables van en paralelo puesto que la reacción clínica inicial surge cuando el paciente deja de tomar lactancia materna e introduce la lactancia artificial. El posible papel de la lactancia materna en la perpetuación de la respuesta alérgica o la peor evolución clínica de estos pacientes, es aún desconocido. Posiblemente, al introducir antes la lactancia artificial, hay un periodo ventana en el sistema inmunológico del niño, en el que es mas fácil inducir tolerancia espontánea a la leche de vaca. Diversos autores como Nwaro BI et al (2010) y Wegienka G et al (2006), observan una relación directa entre una mayor duración de la lactancia materna y una mayor probabilidad de desarrollar reacciones alérgicas a alimentos e inhalantes en los años siguientes de la vida.



Analizando este bloque de datos, cuando miramos hacia atrás en un paciente que ha tenido una ITO complicada, observamos que tuvo una lactancia materna más prolongada que los pacientes con ITO no complicada y que sus antecedentes familiares de atopia son positivos. La principal utilidad de este estudio, es estar alerta cuando vemos por primera vez a un bebé con alergia a leche de vaca, si cumple estos tres criterios, podemos presuponer o estar alerta de que puede tener una ITO complicada si, posteriormente, a partir de los 2 años se intenta llevar a cabo una inducción de tolerancia oral con leche de vaca

#### **4.6. Árboles de Decisión. Una herramienta para el futuro**

En la toma de decisiones en Medicina es importante buscar metodologías que sean precisas y nos ayuden a resolver los problemas que surgen a la hora de clasificar, estratificar o pronosticar a nuestros pacientes Trujillano et al (2008). Esta labor de clasificar adquiere más importancia si se dirige a crear protocolos clínicos o guías de actuación generales. A la hora de afrontar este problema de clasificación, se han utilizado diversas aproximaciones metodológicas. Los distintos métodos empleados deben enfrentarse a 4 barreras sucesivas: a) seleccionar qué variables se utilizan como predictoras; b) analizar el tipo de variables y su naturaleza (p. ej., si siguen patrones de normalidad); c) valorar la posibilidad de interacciones entre las variables, y d) plantearse si el modelo resultante será útil en la práctica asistencial. La utilización en los últimos 10 años de árboles de decisión, y entre ellos los de tipo CART (Classification and Regression Trees), aporta una aproximación que intenta solucionar estas 4 barreras y muestra, en algunas aplicaciones, ciertas ventajas respecto a otros modelos, por lo que su utilización se ha extendido a áreas de la biología y la medicina. Los árboles de decisión, poseen una estructura sumamente efectiva que permite estimar cuales son las opciones e investigar las posibles consecuencias de seleccionar cada una de ellas.

Generan un método efectivo para la toma de decisiones debido a que:

- plantean claramente el problema para que todas las opciones sean analizadas.
- permiten analizar totalmente las posibles consecuencias de tomar una decisión.
- proveen de un esquema para cuantificar el costo de un resultado y la probabilidad de que suceda.

El **árbol de decisión** es un modelo de predicción utilizado en el ámbito de la inteligencia artificial. Dada una base de datos, se elaboran estos diagramas de construcciones lógicas, muy similares a los sistemas de predicción basados en reglas, que sirven para representar y

categorizar una serie de condiciones que suceden de forma sucesiva, para la resolución de un problema.

Un árbol de decisión tiene unas entradas, las cuales pueden ser un objeto o una situación descrita por medio de un conjunto de atributos y, a partir de ello, devuelve una respuesta, la cual constituye una decisión que es tomada a partir de las entradas. Los valores que pueden tomar las entradas y las salidas pueden ser valores discretos o continuos. Se utilizan más los valores discretos por simplicidad. Cuando se utilizan valores discretos en las funciones de una aplicación se denomina clasificación y cuando se utilizan los continuos se denomina regresión.

Un árbol de decisión lleva a cabo un test, que toma distintas medidas, que nos conduzcan hasta las hojas, que constituyen la parte final del árbol, que nos va a permitir alcanzar una decisión

Un árbol quedará resumido en el conjunto de reglas de decisión que lo componen. Para la interpretación de estas reglas se aplica un punto de vista lógico y la plausibilidad clínica. Puede decirse que la forma de pensar en medicina se aproxima a utilizar y sintetizar reglas de decisión que generalizan los problemas clínicos o diagnósticos; por ello, los árboles de decisión pueden ser bien aceptados por los médicos clínicos.

En el campo de la Alergología, se emplearon los primeros árboles de decisión para la elaboración del documento de evaluación de la Alergenicidad de los Alimentos Modificados Genéticamente, FAO/WHO,( 2001), así como en la Normativa para el Etiquetado de los Alimentos (Food Sstandar Agency, (2006), con el objetivo de llevar a cabo un análisis por pasos que permitiera alcanzar la mayor seguridad en la elaboración del documento, que contuviese todas las distintas probabilidades

En mi estudio, el árbol de decisión elegido permite, con la combinación de diversas variables, poder predecir *a priori* si un protocolo ITO va a ser o no complicado. El beneficio principal de este conocimiento va a ser poder iniciar antes una terapia de inducción de tolerancia oral. Con el árbol elegido (Figura 44) podemos observar que con dos simples datos clínicos, como los antecedentes familiares positivos de atopia y una dosis positiva, inferior a 16 ml de leche de vaca, en la prueba de provocación, predice con una seguridad del 100% una ITO complicada, es decir, de mayor duración, mayor número de visitas, mayor frecuencia de reacciones adversas y de necesidad de utilizar adrenalina.

## 5. CONCLUSIONES

5.1 Los pacientes con alergia persistente a leche de vaca, presentan una evolución ascendente de la IgE específica a leche de vaca y a caseína, durante los primeros años de su evolución, hecho que no ocurre en el grupo de alérgicos a leche de vaca, que alcanzan la tolerancia a la misma, de forma natural antes de los tres años de edad.

5.2. En el momento de la reacción inicial, los pacientes con alergia persistente a leche de vaca, presentan cifras mayores de IgE específica a BLG, así como provocación positiva con una dosis inferior de leche de vaca, frente a los pacientes alérgicos a leche de vaca que alcanzan la tolerancia espontáneamente.

5.3 El protocolo de inducción de tolerancia oral (ITO) utilizado en este trabajo, ha sido eficaz en el 85% de los pacientes de este estudio.

La tasa media de reacciones adversas durante el estudio ha sido de 2,4 por paciente. La mayoría de las reacciones adversas han sido leves o moderadas, tan sólo un 7% ha tenido reacciones adversas graves.

5.4. Los pacientes con un protocolo de ITO complicado, y que por tanto, tuvieron mayores dificultades para alcanzar la tolerancia a leche de vaca, presentaban de forma estadísticamente significativa, una mayor incidencia de antecedentes familiares positivos de atopia, una menor edad en el momento de la reacción inicial con leche, así como una mayor duración de la lactancia materna.

5.5. Asimismo, los pacientes con ITO complicada, presentaron en la prueba de provocación diagnóstica previa al protocolo ITO, reacciones clínicas más severas y una con una dosis de leche menor, que en los pacientes con ITO no complicada. Los valores de IgE específica para las proteínas de leche de vaca, tanto al inicio como al final de protocolo, son mayores en los pacientes de ITO complicada, frente a los pacientes con ITO no complicadas.

5.6. El árbol de decisión es una herramienta muy útil para predecir antes de iniciar un protocolo ITO, qué pacientes son los que tienen mayores probabilidades de llevar a cabo con éxito una ITO. En este estudio, la aplicación de este procedimiento permite predecir que la ITO será complicada en todos los casos en los que existan antecedentes familiares de

atopia positivos, así como una dosis positiva con menos de 16 ml en la prueba de provocación diagnóstica con una probabilidad del 100%.

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. Asociación Española de Pediatría. Sociedad Española de Gastroenterología, Nutrición y Hepatología. Protocolos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. 2ª Edición, 2010.
2. Barbi E, Longo G, Berti I, Matarazzo L, Rubert L, Saccari A, Lenisa I, Ronfani L, Radillo O, Ventura A. Adverse effects during specific oral tolerance: in home phase. *Allergol Immunopathol* 2011, Jul 28.
3. Belitz, H.-D., Grosch, W.; Química de los Alimentos 2ª ed. Editorial Acribia, S.A. Apartado 466. 50080 Zaragoza (España). 1992, Pág. 540.
4. Belitz, H.-D., Grosch, W.; Química de los Alimentos 2ª ed. Editorial Acribia, S.A. Apartado 466. 50080 Zaragoza (España). 1992, Pág. 541.
5. Belitz, H.-D., Grosch, W.; Química de los Alimentos 2ª ed. Editorial Acribia, S.A. Apartado 466. 50080 Zaragoza (España). 1992, Pág. 557.
6. Benhamou A.-H., Schappi M.-G., Belli D.-C., Eigenmann P.-A. An overview of cow's milk allergy in children. *Swiss Med Wkly* 2009; 139 (21-22): 300-307.
7. Bocks SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to food in children during the first 3 years of life. *Pediatrics* 1987; 79: 683-8.
8. Boyce JA, Assa'ad A, Buks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126 (6):1105-18.
9. Caminiti L, Passalacqua G, Barberi S, Vita D, Bareiro G, de Luca R, Battista G. A new protocol for specific oral tolerance induction in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy Asthma Proc* 2009; 30 (4): 443-8.
10. Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 3-12.
11. Chen Y, Inobe J, Weiner HL. Induction of oral tolerance to myelin basic protein in CD8-depleted mice: both CD4+ and CD8+ cells mediated active suppression. *J Immunol* 1995; 155: 910-6.

12. Cohen BL, Noone S, Muñoz-Furlong A, Sicherer SH. Development of a questionnaire to measure quality of life in families with a child with food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1159-63.
13. Comité de Reacciones adversas a alimentos. SEAIC. Metodología diagnóstica en la alergia a alimentos. *Alergol Inmunol Clin* 1999; 14: 50-62.
14. De Boissieu, D, Dupont C. Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy: a preliminary report. *Allergy* 2006; 61: 1238-1239.
15. Di Saint'Agnese PA, Darling RC, Perera GA, Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas, its clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics* 1953 12: 549-63.
16. Dobberstein K, Ziegert M, Niggemann B, Wahn, U, Beyer K. Rush oral immunotherapy in children with persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122 (2): 418-419.
17. Docena GH, Fernández R, Chirido FG, Fossati CA. Identification of casein as the major allergenic and antigenic protein of cow's milk. *Allergy* 1996; 51: 412-6.
18. Dupont C, Kalach N, Soulaines P, Legoue-Morillon S, Pilouet H, Benhamou PH. Cow's milk epicutaneous immunotherapy in children: a pilot trial of safety, acceptability and impact on allergic reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1165-7.
19. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998; 101 (3): E8.
20. Enrique E, Pineda F, Malek T, Bartra J, Basaana M, Tella R, Castello JV, Alonso R, de Mateo JA, Cerdá-Trías T, San Miguel Moncín, Monzón S, García M, Palacios R, Cisteró-Bahíma A. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116 (5): 1073-9.
21. Enrique E, Malek T, Pineda F, Palacios R, Bartra J, Tella R, Basagaña M, Alonso R, Cisteró- Bahíma A. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100 (3): 238-4.
22. Fernández Rivas M, Barber D, Rodríguez R, Salcedo G Alergenos alimentarios. *Tratado de Alergología*. SEAIC. Cap. 45, pág. 807-830.
23. Ferrandini, E., Castillo, M., López, M.B., Laencina J. Modelos estructurales de micela de caseína. *AN. VET. (MURCIA)* 22: 5-18, 2006.

24. Fisher HR, du Toit G, Lack G. Specific oral tolerance induction in food allergic children: is oral desensitisation more effective than allergen avoidance?: a meta-analysis of published RCTs. *Arch Dis Child*. 2011 Mar; 96(3): 259-64.
25. García Ara MC, Boyano MT, Díaz Pena JM, Martín Muñoz F, Reche Frutos M, Martín Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cow's milk protein allergy in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(1): 185-90.
26. García Ara MC, Boyano MT, Díaz Pena JM, Martín Muñoz F, Pascual C, García Sánchez G, Martín Esteban M. "Incidencia de alergia a leche de vaca y su repercusión en el consumo de hidrolizados en la Comunidad de Madrid". *An Esp Pediatr* 2003; 56: 100-105.
27. Gibson LE, Cooke RE. Test for the concentration of electrolytes in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 1959; 24: 545-9.
28. Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, Smith B, Kuma R, Pongraci J, Holl JL. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics* 2011; 128 (1): 9-17.
29. Helewa M, Lévesque P, Provencher D, Lea RH, Rosolowich V, Shapiro HM; Breast cancer, pregnancy, and breastfeeding. *Obstet Gynaecol Can*. 2002 Feb; 24(2):164-80; quiz 181-4.
30. Host A, Halken S, Jacobsen HP et al. Clinical course of cow's milk protein allergy and intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: (Suppl 15) 23-28.
31. Johansson SGO, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Átela T et al. A revised nomenclature for allergy: an EAACI position statement from the EAACI task force. *Allergy* 2001; 56: 813-24.
32. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832-6.
33. Justinich CJ. Update in gastrointestinal allergic diseases. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 456-9.

34. Kaneko H, Teramoto T, Kondo M, Morita H, Ohnishi H, Orii K, Matsui E, Kondo K. Efficacy of the Show Dose-up Method for specific Oral Tolerance Induction in Children With Cow's Milk Allergy: Comparison With Reported Protocols. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20 (6): 533-544.
35. Kessel A, Dalal I. The pendulum between food-protein induced enterocolitis syndrome and IgE mediated-milk allergy. *Acta Paediatr* 2011 Mar 7. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02257.x. [Pendiente de publicación].
36. Kim JS, Sicherer S. Should avoidance of foods be strict in prevention and treatment of food allergy? *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2010; in press.
37. Kim JS, Sampson HA. Food Allergy: a glimpse into the inner working of gut immunology. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; Nov 30 (pendiente de publicación).
38. Kim JS, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Sampson HA. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 128(1):125-131.
39. Kneepkens C.M.F., Meijer Y. Clinical practice. Diagnosis and treatment of cow's milk allergy. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 891-896.
40. Kraehenbuhl JP, Neutra MR. Transepithelial transport and mucosal deferente II: secretion of IgA. *Trends Cell Biol* 1992; 2: 170-4.
41. Land MH, Kim EH, Burks AW. Oral desensitization for food hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North America* 2011; 31 (2): 367-76.
42. Lee SY, Huang CK, Zhang TF, Schofield BH, Burks AW, Bañón GA et al. Oral administration of IL-12 supresses anaphylactic reactions in a murine model of peanut hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 101: 220-8.
43. Leonard SA, Nowak-Węgrzyn A. Food protein induced Enterocolitis Syndrome: an update on natural history and review of management. *Ann Allergy Asthma e Immunol* 2011; 107 (2): 95-101.
44. Leslie Nancy D. Insights into the pathogenesis of galactosemia. *Annu. Rev. Nutr.* 2003. 23:59–80.
45. Li XM, Zhang TF, Huang CK, Srivastava K, Tepper AA, Zhang L., et al. Food allergy herbae formula blocs peanut- induced anaphylaxis in murine model. *J Allergy Clin Immunol* 2001, 108:639-46.



- 
46. Li XM. Complementary and alternative medicine in pediatric allergic disorders. *Current Opinion Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 16-7.
  47. Liacouras CA. Clinical presentation and treatment in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 7 (4): 264-7.
  48. Lim JR, Gupta SK, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Molleston JP, Corkins MR et al. White specks in the esophageal mucosa: an endoscopic manifestation of non-reflux eosinophilic esophagitis in children. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 835-8.
  49. Mackfarlane AJ, Kon OM, Smith SJ, Zeibecoglu K, Khan LN, Barata LT et al. Basophils, eosinophils, and mast cells in atopic and nonatopic asthma and in late-phase allergic reactions in the lung and in the skin. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 205: 99-107.
  50. Maklund B, Ahlstedt S, Nordstrom G, Health-related quality of life among adolescents with allergy-like conditions- with emphasis on food hypersensitivity. *Health Qual Life Outcomes* 2004; 2: 65.
  51. Markowitz JE, Liacouras CA. Eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin N Am* 2003; 32: 949-66.
  52. Martín Esteban M, Reche M, Valbuena T, Fiandor A, Pascual CY. Tratado de Alergología Pediátrica. Editorial Ergon. 2011. Capítulo 17, Alergia Alimentaria. Páginas 211-230.
  53. Martorell A. "Historia natural de la alergia a leche de vaca en la infancia: ¿puede modificarse?". *Allergol et Immunopathol* 2005; 33(Supl 1): 4-27.
  54. Martorell A, García Ara MC, Plaza AM, Boné J, Nevot S, Echevarría L, Alonso E. The predictive value of specific immunoglobulin IgE levels in serum for the outcome of the development of tolerance in cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol* 2008; 36: 325-30.
  55. Martorell A, de la Hoz B, Ibáñez MD, Boné J, Terrados MS, Michavila A, Plaza AM, Alonso E, Garde J, Nevot S, Echeverría L, Santana, C, Cerdá JC, Escudero C, Guayar I, Piquer M, Zapatero L, Ferré L, Bracamonte T, Muriel A, Martínez MI, Félix R. Oral desensitization as a useful treatment in 2-year-old children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2011 (41): 1297-1304.
  56. Matricardi PM, Franzinelli F, Franco A, Caprio G, Murru F, Cioffi D et al, *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 439-444.

- 
57. Meglio P, Giampietro PG, Gianni S, Galli E. Oral desensitization in children with immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy—follow-up at four years and 8 months. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19 (5):412-9.
  58. Mempel M, Rakoski K, Ring J, Ollert M. Severe anaphylaxis to kivi fruit: Immunologic chances related to successful sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003 111; 1404-9.
  59. Meyer R. New guidelines for managing cow's milk allergy in infants. *J Fam Health Care* 200; 18 (1): 27-30.
  60. MMoussallem T, Burks AW. Immunology in Clinical Review Series: focus on allergies: immunotherapy in food allergy. *Clin Exp Allergy* 2012; 167 (1): 26-31.
  61. Muraro A, Roberts G, Clark A, et al., EAACI Task Force on Anaphylaxis in children. The management of Anaphylaxis in childhood: position paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2007; 62: 857-71.
  62. Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, Borrás I, Umetsu DT. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(6): 1622-1623.
  63. Nelson HS, Lahr J, Rule R, Bock A, Leung D. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract.. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 744-51).
  64. Nieto A, Fernández Silvela L, Mazón A, Caballero L. Life-threatening asthma reaction caused by desensitization to milk. *Allergy* 2010; 65 (10): 1342-3.
  65. Noh G, Lee SS. A pilot study of interferon-gamma-induced specific oral tolerance induction (ISOTI) for immunoglobulin E-mediated anaphylactic food allergy. *J Interferon Cytokine Res* 2009; 29: 667-75.
  66. Novak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:342-7.
  67. Novak-Węgrzyn A, Fiocchi A. Rare, medium or well done? The effect of heating and food matrix on food protein allergenicity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9 (3): 234-7.
  68. Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. Future therapies for food allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 558-573.

- 
69. Roux MA, McWilliams M, Phillips-Quagliata JM, Lamm ME. Differentiation pathway of Peyer's patch precursors of IgA plasma cells in the secretory immune system. *Cell Immunol* 1981; 61: 141-53.
  70. Nwaro BI, Erkkola M, Ahonen S, Kaila M, Haapala AM, Kronberg-Kippila C et al. Age at introduction of solid food during the first year and allergic sensitization at age 5 years. *Pediatrics* 2010; 125: 50-9.
  71. Sampson HA. Food Allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 717-28.
  72. Sampson HA. Immunological approaches to the treatment of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12 (Suppl 14): 9-16.
  73. Sampson HA. Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(2): S540-S547.
  74. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 385-19.
  75. Sampson HA. Food allergy-accurately identifying clinical reactivity. *Allergy* 2005; Suppl 79; 19-24.
  76. Sánchez Arbolae A. Uso de Árboles decisiones. Monografías.com 2006.
  77. Shreffler WG, Wanich N, Moloney M, Nowak-Węgrzyn A. Association of allergen-specific regulatory T cells with the onset of clinical tolerance to milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123; 43-52.
  78. Sicherer SH. Clinical aspects of Gastrointestinal Food Allergy in Childhood. *Pediatrics* 2003; 111: 1609-16.
  79. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: Case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 149-56.
  80. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: S470-5.
  81. Sicinski P, Rowinski J, Warchol JB, Jarzabek Z, Gut W, Szczygiel B et al. Poliovirus type 1 enter the human host through intestinal M cells. *Gastroenterology* 1990; 98: 56-8.
  82. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1172-7.
  83. Skripak JM, Wood RA. Maternal milk allergy: avoidance strategies and oral desensitization. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 259-64.

84. Smits HH, Engering A, van der Kleij D, de Jon EC, Schipper K, van Capel TM, et al. Selective probiotic bacteria induce IL-10 producing regulatory Tcells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecular 3-grabbing nonintegrin. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1260-7.
85. Sopo SM, Onesimo R, Giorgio V, Fundaro C. Specific oral tolerance induction (SOTI) in pediatric age: clinical research or just routine practise? *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21 (2 Pt2) e 446-9.
86. Sporik R, Henderson J, Hourihane J.- O'B. Clinical Immunology Review Series: An approach to the patient with allergy in childhood. *Clinical and Experimental Immunology* 2009; 155: 378-386.
87. Staden U, Rolink-Werninghaus C, Brewes F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy children: efficacy and clinical patterns of reactions. *Allergy* 2007; 62 (11): 1261-9.
88. Suh J, Lee JH, Cho J, Yu JS, Kim J, Han Y, Ahn K, Lee SI. Natural course of Cow's Milk Allergy in children with Atopic Dermatitis. *J Korean Med Sci* 2011; 26 (9): 1152-8.
89. Tanchot C, Guillaume S, Delon J. Modifications of CD8+ T cell function during in vivo memory or tolerance induction. *Immunity* 1998; 8: 581-90.
90. Taylor SL, Hefle SL, Bindsley-Jensen C, Atkins FM, Andre C, Brujinzeel-Koomen C, Burks AW, Bush RK, Ebisawa M, Eigenmann PA, Host A, Hourihane JO, Isolauri E, Hill DJ, Knulst A, Lack G, Sampson HA, Moneret-Vautrin DA, Rance F, Vadas PA, Yunginger JW, Zeiger RS, Salminen JW, Madsen C, Abott P. A consensus protocol for the determination of the threshold dose for allergenic foods: how much is too much?. *Clinical Exp Allergy* 2004; 34 (5):689-95.
91. Tsuji NM, Mizumachi K, Kurisaki JL. Interleukin-10-secreting Peyer's patch cells are responsible for active suppression in low-dose oral tolerance. *Immunology* 2001; 103: 458-64.
92. Trujillano J, Sarria-Santamera A, Esquerda A, Badía M, Palma M, March. Aproximación a la metodología basada en los árboles de decisión (CART). Modalidad hospitalaria del infarto agudo de miocardio. *J. Gac Sanit* 2008; 22 (1): 65-72.

- 
93. Valbuena E., Barreiro J., Sánchez E., Castro G., Kutchinskaya V., Briñez W.  
Predicción del crecimiento de *Lactococcus lactis subsp. Lactis* en leche descremada  
estéril en función a la temperatura. Rev. Cient. (Maracaibo) v.18 n .6 Maracaibo dic.  
2008.
  94. Wal JM. Bovinemilk allergenicity. Ann Allergy Asthma Immunol 2004; 93 (Suppl 3): 2-  
11.
  95. Wang J, Sampson HA. Food Allergy. J Clin Invest 2011; 121 (3): 827-35.
  96. Wegienka G, Ownby DR, Havstad S, Williams LK, Johnson CC. Breastfeeding history  
and childhood allergic status in a prospective birth cohort. Ann Allergy Asthma  
Immunol 2006; 97: 78-93.
  97. Williams P, Sewell WA, Bunn C, Pumphrey R, Read G, Jolles S. Clinical Immunology  
review series: an approach to the use of the immunology laboratory in the diagnosis  
of the clinical allergy. Clin Exp Immunol 2006; 153: 10-18.
  98. Zapatero L, Alonso E, Fuentes V, Martínez MI. Oral desensitization in children with  
Cow's Milk Allergy. J Investig Allergol Clin Immunol 2008; 18(5):389-396.
  99. Zhang X, Izikson L, Liu L, Weiner HL. Activation of CD25+ CD4+ regulatory Tcells by  
oral antigen administration. J Immunol 2001; 167: 4245-53.

## **ANEXO I**

### **CÓDIGO DEL PACIENTE:**

Número de historia

Fecha de nacimiento (día/mes/año)

### **CARACTERÍSTICAS DE LA REACCIÓN INICIAL:**

Fecha:

Edad:

Biberón en Maternidad:

Lactancia materna:

Duración:

Lactancia mixta:

Duración:

Número de biberón

Clínica de la reacción:

- Cutánea:
- Respiratoria:
- Digestiva:
- dos o mas órganos:
- shock anafiláctico:
- otras:

### **MEDICACIÓN:**

Urgencias

Alimentación utilizada tras la reacción clínica inicial  
con alergia a leche de vaca

Hidrolizado

Leche de soja

Alimentación complementaria

**ANAMNESIS POR APARATOS:**

Piel:

Respiratorio

Digestivo

Medicación tomada

**FAMILIA**

Antecedentes familiares de atopia:

Nº hermanos:

Animales:

Tabaquismo en domicilio:

Guardería:

NOMBRE: .....

NHC: .....

FECHA: ..... / ..... / .....

## CONSENTIMIENTO INFORMADO - SERVICIO DE ALERGOLOGÍA

### PROCEDIMIENTO: PRUEBAS DE TOLERANCIA A ALIMENTOS

#### ¿QUÉ LE VAMOS A HACER?

##### 1) Descripción del procedimiento

- **¿En qué consiste?:** En la administración cautelosa del alimento a estudiar.
- **¿Cómo se realiza?:** Se administra el alimento, a lo largo de uno o varios días, de forma progresivamente creciente hasta alcanzar una cantidad adecuada para ver si produce los síntomas que el paciente atribuye al consumo del mismo. En algunos casos, es necesario intercalar un placebo (sustancia sin ningún efecto farmacológico) para confirmar el diagnóstico.  
La tolerancia a un determinado alimento en el momento del estudio no quiere decir que en un futuro más o menos lejano el paciente no pueda sensibilizarse al mismo.  
Las pruebas se realizarán con el equipo técnico y personal sanitario especializado en las mismas, estando protegido continuamente con la asistencia médica sanitaria adecuada y con los tratamientos que precise.
- **¿Cuánto dura?:** El paciente permanecerá en observación desde el inicio hasta varias horas después de la administración de la última cantidad (entre 2-5 horas) dependiendo de la historia. En caso de reacción grave podría ser necesario prolongar su estancia para permanecer en observación hospitalaria.

- 2) **¿Qué objetivos persigue?:** La importancia de la realización de estas pruebas radica en la necesidad de conocer exactamente el o los alimentos que deben ser excluidos de la dieta del paciente y evitar, en lo posible, nuevas reacciones, así como evitar la realización de dietas restrictivas injustificadas. Con la realización de estas pruebas también se consigue conocer exactamente la dosis tolerada y la dosis desencadenante de síntomas en pacientes alérgicos a dicho alimento.

#### ¿QUÉ RIESGOS TIENE?

##### 1) Riesgos generales:

Estas pruebas no están libres de riesgo. De un 15 a un 20% de los casos, pueden aparecer reacciones de menor, igual ó mayor intensidad a las referidas por el paciente (urticaria, angiodema (hinchazón de la glotis), vómitos, diarrea, rinitis, asma, anafilaxia (reacción grave y generalizada).

##### 2) Riesgos personalizados:

Además de los riesgos anteriormente citados por la/s enfermedad/es que padece, puede presentar otras complicaciones

##### 3) Beneficios del procedimiento a corto y medio plazo:

Conocer si el alimento estudiado es responsable de la enfermedad del paciente y poderle ofrecer alternativas dietéticas.



## ¿QUÉ OTRAS ALTERNATIVAS HAY?

Es el único medio del que se dispone para confirmar si el alimento que se está estudiando es el causante de los síntomas. Si no se realiza este procedimiento habría que excluir el alimento de su dieta, y en algunos casos, aquellos con los que pudiera presentar reactividad cruzada.

## ¿NOS AUTORIZA?

Por este documento solicitamos su autorización para realizarle el procedimiento y/o prueba, y usar imágenes e información de su Historia Clínica con fines docentes o científicos. Su anonimato será respetado.

## DECLARACIONES Y FIRMAS

Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene cualquier duda sobre su enfermedad, no dude en preguntarnos. Le atenderemos con mucho gusto. Le informamos que tiene derecho a revocar su decisión y retirar su consentimiento. Conforme a lo dispuesto en la LOPD (Ley de Protección de Datos) 15/1999 de 13 de Diciembre se informa que sus datos serán objeto de tratamientos e incorporados a ficheros del Área 13 de Atención Hospitalizada con fines asistenciales, de gestión, de investigación científica y docencia. Sólo podrán ser cedidos a organismos autorizados. Podrá ejercer el derecho a acceso, cancelación, rectificación y oposición a la gerencia del Área.

### 1. Relativo al paciente:

D./D<sup>a</sup> ..... con D.N.I. ....

He sido informado/a suficientemente del procedimiento que se me va a realizar, explicándome su riesgos, complicaciones y alternativas; la he comprendido y he tenido el tiempo suficiente para valorar mi decisión. Por tanto, estoy satisfecho/a con la información recibida. Por ello, doy mi consentimiento para que se realice dicho procedimiento por el Médico responsable y/o Médico Residente supervisado por Facultativo Especialista. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno, sin que esta decisión repercuta en mis cuidados posteriores.

Se que estoy siendo atendido en Hospital Infanta Sofía.

Autorizo **SI** ☐ **NO** ☐ para utilizar material gráfico o biológico resultado de la intervención con fines docentes y científicos.

Firma del paciente

Fecha: ...../...../.....

### 2. Relativo al Médico:

Dr./Dra. ....  
he informado al paciente y/o al tutor o familiar del objeto y naturaleza del procedimiento que se le va a realizar explicándole los riesgos, complicaciones y alternativas posibles.

Firma del Médico

Fecha: ...../...../.....

### 3. Relativo a los familiares y tutores:

El paciente D./Dña. ....  
No tiene capacidad para decidir en este momento.

D./Dña- ..... con D.N.I. ....

Y en calidad de ..... He sido informado/a suficientemente del procedimiento que se le va a realizar. Por ello, doy expresamente mi consentimiento. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno.

Firma del tutor o familiar

Fecha: -----/-----/-----

## **ANEXO III**

### **HOJA DE INFORMACIÓN DEL PROTOCOLO DE INDUCCIÓN DE TOLERANCIA ORAL A LECHE DE VACA**

**SERVICIO DE ALERGIA. HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ.**

#### **1.- Descripción del procedimiento.**

##### **¿Qué es una desensibilización a leche de vaca?**

Es la administración progresiva y diaria, de cantidades crecientes de leche de vaca en pacientes alérgicos a la misma.

##### **¿Qué objetivos persigue?**

Conseguir que el paciente alérgico a leche consiga tolerar clínicamente ésta. El proceso tiene dos fases. En una primera fase, de un mes de duración, se trata de conseguir que el paciente tolere entre 60 y 80 ml. Esta tolerancia le permitirá la ingesta de alimentos que contengan proteínas lácticas así como algunos derivados lácteos. Con este nivel de tolerancia evitaremos asimismo las reacciones adversas por ingesta accidental o encubierta de pequeñas cantidades de proteínas de leche de vaca.

En una segunda fase, de 5 meses de duración, se pretende que el paciente llegue a tolerar 200 ml. Tolerando esta cantidad de leche, podría ya realizar dieta libre en leche de vaca y derivados.

##### **¿Cómo se realiza?**

Se administran dosis progresivamente crecientes de leche de vaca, con intervalos de 30 minutos. En la inducción de tolerancia se comienza con leche diluida al 1: 100, posteriormente diluida al 1:10 y finalmente a concentración normal. Las pruebas se realizan con el equipo técnico y personal sanitario especializado en las mismas, estando protegido

continuamente con la asistencia médica sanitaria adecuada y con los tratamientos que precise.

Se obtendrán asimismo 10 ml de sangre al inicio, al mes y a los 6 meses de la prueba de inducción de tolerancia, para el estudio de los anticuerpos responsables de la respuesta alérgica.

### **¿Cuánto dura?**

Durante las primeras dos semanas, el procedimiento se realiza en el Hospital de Día del Servicio de Alergia, permaneciendo en observación desde el inicio hasta varias horas después de la última dosis (2-3 horas). En caso de reacción grave podría ser necesario prolongar su estancia para permanecer en observación hospitalario. Durante el resto del procedimiento, el incremento de dosis de leche se llevará a cabo el primer día de cada semana en el Hospital de Día de igual forma, manteniendo la ingesta de la misma cantidad de leche en su domicilio hasta la siguiente cita.

### **¿Para qué se utiliza la sangre de mi hijo/a?**

Se obtendrá una pequeña muestra de sangre de su hijo, 10 ml, que se utilizará para analizar la respuesta inmunitaria en el suero de su hijo. Se determinarán los valores de inmunoglobulinas e interleucinas relacionadas con la alergia y la tolerancia a leche de vaca. No se realizará estudio genético alguno.

### **2.- ¿Qué riesgos tiene?**

Riesgos generales: Estas pruebas no están exentas de riesgo. Pueden aparecer reacciones de menor, igual o mayor intensidad a las referidas por el paciente (urticaria, hinchazón de la glotis, vómitos, diarrea, rinitis, asma o anafilaxia (reacción grave y generalizada). Cuando se extrae sangre, el

niño puede tener una pequeña molestia. Se podría formar un pequeño cardenal o muy raramente podría desmayarse.

Riesgos personalizados: Además de los riesgos anteriormente citados por la/s enfermedades que padece, puede presentar otras complicaciones...

### **3.- ¿Qué ventajas tiene mi hijo/a?**

Llegar a tolerar la leche de vaca en su totalidad, o al menos en una cantidad suficiente que evite las reacciones adversas graves tras la ingesta de proteínas de la leche de vaca por accidente o encubiertas en otros alimentos.

### **4.- ¿Tengo qué participar?**

Su participación y la de su hijo es voluntaria y sólo a través de su consentimiento escrito. Usted puede retirar su consentimiento y acabar su participación en cualquier momento del estudio, sin dar ninguna explicación y sin consecuencias para el posterior cuidado y tratamiento de su niño. Recibirá una copia de su consentimiento informado.

### **5.- ¿Qué alternativas tengo?**

Continuará su dieta de exclusión en leche de vaca y proteínas lácticas. Será revisado periódicamente en el Servicio de Alergia del Hospital Infanta Sofía, siguiendo el protocolo habitual de dicho servicio.

### **6.- ¿Cómo se protegerán los datos?**

Los datos médicos y personales de su hijo serán tratados confidencialmente por el hospital del estudio. Se seguirán todas las leyes del país de protección de datos. Al final del estudio, el análisis de los datos se publicará de forma anónima y resumida de manera que ningún participante podrá ser identificado.

**7.- ¿Qué pasa si estoy descontento en cualquier etapa?**

Si usted tiene cualquier pregunta o preocupación por favor contacte con la Dra. Marta Reche Frutos. e-mail: [martareche@yahoo.es](mailto:martareche@yahoo.es)

Esperamos haber sido capaces de contestar sus preguntas sobre el estudio. Su decisión es totalmente voluntaria. Por favor, tómese el tiempo que considere necesario y si tiene otras dudas por favor contacte con la Dra. Marta Reche Frutos.

**MUCHAS GRACIAS POR EL TIEMPO QUE HA UTILIZADO PARA LEER  
ESTA HOJA DE INFORMACIÓN**

ETIQUETA	(EN SU DEFECTO, INDIQUE NOMBRE Y UBICACIÓN DEL PACIENTE)  NOMBRE: .....  PROCEDENCIA (CAMA): .....NHC: .....  FECHA: ...../...../..... GÉNERO: .....
CONSENTIMIENTO INFORMADO - SERVICIO DE ALERGOLOGÍA	
PROCEDIMIENTO: PRUEBAS DE DESENSIBILIZACIÓN A ALIMENTOS	
<p>¿QUÉ LE VAMOS A HACER?</p> <p>1) Descripción del procedimiento</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>¿En qué consiste?:</b> Es la administración progresiva y diaria, de cantidades crecientes de leche de vaca en pacientes alérgicos a la misma.</li><li>• <b>¿Cómo se realiza?:</b> Se administran dosis progresivamente crecientes de leche de vaca, con intervalos de 30 minutos. En la inducción de tolerancia se comienza con leche diluida al 1: 100, posteriormente diluida al 1:10 y finalmente a concentración normal. Las pruebas se realizan con el equipo técnico y personal sanitario especializado en las mismas, estando protegido continuamente con la asistencia médica sanitaria adecuada y con los tratamientos que precise. Se obtendrán asimismo 10 ml. de sangre al inicio, al mes y a los 6 meses de la prueba de inducción de tolerancia, para el estudio de los anticuerpos responsables de la respuesta alérgica.</li><li>• <b>¿Cuánto dura?:</b> Durante las primeras dos semanas, el procedimiento se realiza en el Hospital de Día del Servicio de Alergia, permaneciendo en observación desde el inicio hasta varias horas después de la última dosis (2-3 horas). En caso de reacción grave podría ser necesario prolongar su estancia para permanecer en observación hospitalario. Durante el resto del procedimiento, el incremento de dosis de leche se llevará a cabo el primer día de cada semana en el Hospital de Día de igual forma, manteniendo la ingesta de la misma cantidad de leche en su domicilio hasta la siguiente cita.</li></ul> <p>2) ¿Qué objetivos persigue?: Conseguir que el paciente alérgico a leche consiga tolerar clínicamente ésta. El proceso tiene dos fases. En una primera fase, de un mes de duración, se trata de conseguir que el paciente tolere entre 60 y 80 ml. Esta tolerancia le permitirá la ingesta de alimentos que contengan proteínas lácticas así como algunos derivados lácteos. Con este nivel de tolerancia evitaremos asimismo las reacciones adversas por ingesta accidental o encubierta de pequeñas cantidades de proteínas de leche de vaca. En una segunda fase, de 5 meses de duración, se pretende que el paciente llegue a tolerar 200 ml. Tolerando esta cantidad de leche, podría ya realizar dieta libre en leche de vaca y derivados.</p>	
<p>¿QUÉ RIESGOS TIENE?</p> <p>1.-Riesgos generales: Estas pruebas no están exentas de riesgo. Pueden aparecer reacciones de menor, igual o mayor intensidad a las referidas por el paciente (urticaria, hinchazón de la glotis, vómitos, diarrea, rinitis, asma o anafilaxia (reacción grave y generalizada). Cuando se extrae sangre, el niño puede tener una pequeña molestia. Se podría formar un pequeño cardenal o muy raramente podría desmayarse.</p> <p>2.- Riesgos personalizados:</p> <p>Además de los riesgos anteriormente citados por la/s enfermedad/es que padece, puede presentar otras complicaciones</p> <p>3.- Beneficios del procedimiento a corto y medio plazo:</p> <p>Llegar a tolerar la leche de vaca en su totalidad, o al menos en una cantidad suficiente que evite las reacciones adversas graves tras la ingesta de proteínas de la leche de vaca por accidente o encubiertas en otros alimentos.</p>	

## ¿QUÉ OTRAS ALTERNATIVAS HAY?

Continuará su dieta de exclusión en leche de vaca y proteínas lácticas. Será revisado periódicamente en el Servicio de Alergia del Hospital Infanta Sofía, siguiendo el protocolo habitual de dicho servicio.

## ¿NOS AUTORIZA?

Por este documento solicitamos su autorización para realizarle el procedimiento y/o prueba, y usar imágenes e información de su Historia Clínica con fines docentes o científicos. Su anonimato será respetado.

## DECLARACIONES Y FIRMAS

Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene cualquier duda sobre su enfermedad, no dude en preguntarnos. Le atenderemos con mucho gusto. Le informamos que tiene derecho a revocar su decisión y retirar su consentimiento. Conforme a lo dispuesto en la LOPD (Ley de Protección de Datos) 15/1999 de 13 de Diciembre se informa que sus datos serán objeto de tratamientos e incorporados a ficheros del Área 13 de Atención Hospitalizada con fines asistenciales, de gestión, de investigación científica y docencia. Sólo podrán ser cedidos a organismos autorizados. Podrá ejercer el derecho a acceso, cancelación, rectificación y oposición a la gerencia del Área.

### 1. Relativo al paciente:

D./D<sup>a</sup> ..... con D.N.I. ....

He sido informado/a suficientemente del procedimiento que se me va a realizar, explicándome su riesgos, complicaciones y alternativas; la he comprendido y he tenido el tiempo suficiente para valorar mi decisión. Por tanto, estoy satisfecho/a con la información recibida. Por ello, doy mi consentimiento para que se realice dicho procedimiento por el Médico responsable y/o Médico Residente supervisado por Facultativo Especialista. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno, sin que esta decisión repercuta en mis cuidados posteriores.

Se que estoy siendo atendido en Hospital Infanta Sofía.

Autorizo **SI** ☐ **NO** ☐ para utilizar material gráfico o biológico resultado de la intervención con fines docentes y científicos.

Firma del paciente

Fecha: ...../...../.....

### 2. Relativo al Médico:

Dr./Dra. ....

He informado al paciente y/o al tutor o familiar del objeto y naturaleza del procedimiento que se le va a realizar explicándole los riesgos, complicaciones y alternativas posibles.

Firma del Médico

Fecha: ...../...../.....

### 3. Relativo a los familiares y tutores:

El paciente D./Dña. ....

No tiene capacidad para decidir en este momento.

D./Dña- ..... con D.N.I. ....

Y en calidad de ..... He sido informado/a suficientemente del procedimiento que se le va a realizar. Por ello, doy expresamente mi consentimiento. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno.

Firma del tutor o familiar

Fecha: -----/-----/-----

CodigoNum	CodigoClin	Sexo	Fecha	Edad_Inic_Mes	BiberónMater	Lactancia	TiempoLact	NumBiberón	TipoReacInic	MedicReac	Urgencias	AntecFam	DermaAtop	Bronquiolitis
1	1	1	26-jul-2001	5,0	1	1	6,0	3	2	0	0	1	1	1
2	1	1	01-ene-2004	3,0	2	1	3,0	2	1	0	0	2	2	2
3	1	1	17-ago-2004	4,0	1	1	5,0	1	1	0	0	1	1	2
4	1	1	09-ago-2004	3,0	1	1	4,0	1	1	1	2	2	1	2
5	1	2	25-may-2004	6,0	1	1	6,0	1	1	0	0	1	2	1
6	1	2	06-jun-2004	5,0	1	1	4,0	2	2	1	2	2	1	2
7	1	2	19-sep-2004	5,0	1	1	5,0	1	1	0	0	1	1	2
8	1	1	25-sep-2003	4,0	1	1	5,0	1	3			1	2	2
9	1	2	23-abr-2004	5,0	1	1	5,0	1	1	2	1	2	1	2
10	1	1	07-mar-2002	6,0	1	1	6,0	2	1	0	0	1	2	2
11	1	2	07-nov-2003	4,0	1	1	12,0	1	1	0	0		1	1
12	1	2	24-jul-2004	4,0	2	1	4,0	1	2	3	1	2	1	2
13	1	2	16-jun-2003	5,0	0	1	5,0	1	1	0	0	1	2	2
14	1	2	08-ago-2004	1,0	2	1	2,0	2	1	1	1	2	1	2
15	1	2	03-ago-2004	4,0	1	1	4,0	1	1	1	1	2	2	2
16	1	1	01-abr-2004	6,0	2	1	6,0	1	3	2	2	2	1	2
17	1	1	09-dic-2003	4,0	1	1	4,0	3	2	1	1	1	1	1
18	1	2	16-mar-2004	7,0	1	1	8,0	2	1	0	0	1	1	2
19	1	1	16-mar-2001	4,0	1	1	4,0	1	1	0	0	1	2	2
20	1	2	15-oct-2004	2,5	1	1	3,0	1	3	2	2	2	1	2
21	1	1	03-abr-2004	6,0	1	1	6,0	1	1	0	2	1	1	0
22	1	1	15-jul-2004	4,0	2	1	4,0	2	1	2	1	1	1	2
23	1	2	05-feb-1997	5,0	0	1	6,0	1	1	0	0	2	2	2
24	1	2	19-mar-2004	3,0	1	1	3,0	2	4	0	0	1	1	2
25	1	2	17-dic-2004	4,0	1	1	4,0	2	2	5	1	1	1	2
26	1	2	09-jul-2003	5,0	1	1	5,0	2	1	1	1	1	1	2
27	1	2	25-sep-2003	6,0	1	1	6,0	1	1	2	1	1	1	1
28	1	1	14-jun-2004	2,0	2	1	3,0	1	2	3	1	1	1	2
29	1	1	17-abr-2003	4,0	1	1	6,0	1	1	1	2	1	2	2
30	1	1	28-ago-2004	1,0	1	1	1,0	1	1	2	1	1	2	2
31	1	1	20-ene-2003	3,0	0	1	3,0	1	4	1	2	1	2	2
32	1	2	06-mar-2003	4,0	0	1	4,0	1	1			2	1	1
33	1	1	15-jun-2003	3,0	0	1	5,0	2	2	3	1	1	2	2
34	1	1	09-ene-2004	3,0	1	1	6,0	1	2	1	1	1	1	2
35	1	2	22-ago-2004	3,0	2	1	3,0	2	1	2	1	2	1	2
36	1	2	04-abr-2005	1,0	1	1	1,0	2	4	2	1	1	2	2
37	1	2	16-abr-2004	2,0	0	1	2,0	2	1	2	2	1	1	2
38	1	2	23-may-2002	1,0	1	0	0,0	2	4	2	1	1	1	2
39	1	1	01-nov-2004	4,0	1	1	5,0	2	1			1	2	2
41	1	2	11-jul-2004	4,0	2	1	4,0	2	1			2	1	2
42	1	2	31-jul-2004	1,5	1	1	8,0	1	4	2	2	1	1	1



SensibOtroAlim	Alimento	Guardería	Animales	Fumadores	HermanoMayor	IgE_Tot_Inic	Alta_IgE_Tot_Inic	IgE_Leche_Inic	IgE_ALA_Inic	IgE_BLG_Inic	IgE_BSA_Inic	IgE_Casein_Inic	IgE_Máx_Inic	IgE_Clara_Inic
2	0	0	1	2	2			0,00	0,38	0,00	0,00	0,00	2	
2	0	2	2	2	2	224,00	1	66,30	95,80	18,80	0,00	2,77	2	
2	1	2	2	2	2	168,00	1	26,10	11,40	18,30		9,94	5	
2	1	2	2	2	1	107,00	1	9,70	0,00	0,00	0,00	8,93	1	
2	1	0	2	2	1	20,00	2	0,94	0,00	0,00	0,00	0,00	1	
2	1	2	2	2	1	138,00	1	29,40	17,00	34,60	0,00	8,70	3	2,11
2	7	1	2	2	2	295,00	1	15,60	4,51	1,26		11,10	1	
1	1	2	2	2	2	39,00	1	8,77	3,88	2,63	2,74	7,44	1	0,56
2	0	2	1	1	2	287,00	1	8,10		11,10	0,51	6,92	1	
1	1	2	2	2	2	32,00	2	3,29	3,56	0,52	0,00	4,36	5	4,52
1	7	2	2		1			1,63	0,00	1,10	0,00	0,88	1	8,30
1	1	1	2	2	2	75,00	1	6,19	8,13	0,37	0,00	0,36	2	9,41
2	0	2	2	2	2	54,00	1	1,92	1,02	1,20	0,00	0,00	1	
2	0	2	2	1	2	19,00	2	2,86	1,64	2,84	0,00	0,00	1	
2	0	2	2	2	2	31,00	1	10,20	5,43	8,97	0,00	2,59	1	0,00
1	1	2	2	2	2	897,00	1	46,70	50,60	5,69		43,00	2	55,20
2	0	2	1	2	2	26,30		4,17	1,59	2,32	0,00	1,42	1	0,00
1	1	2	2	1	1	523,00	1	12,20	1,76	15,20	1,42	1,76	3	7,94
2	0	2	2	2	2	28,00	2	14,90	22,00	1,57		12,20	2	
1	1	2	2	1	2	4,73	2	0,62	0,00	0,52	0,00	0,00	1	0,82
1	1	0	0	0	0	212,00	2	13,20	8,26	12,60	0,51	0,90	1	11,90
1	1	2	2	2	2	12,00	2	0,73	0,70	0,37	0,00	0,00	1	0,00
2	0	2	2	1	2									
1	1	1	2	1	2	88,00	1	20,60	17,90	2,81	2,27	6,59	1	4,28
1	1	2	2	2	1	637,00	1	40,50	24,20	7,95		25,80	1	46,00
1	1	2	1	2	2	29,00	1	7,67	3,20	2,51		5,93	1	1,31
1	1	2	2	2	1	38,00	1	6,20	0,00	1,08	0,00	4,37	1	1,17
2	0	2	2	2	2	6,70	2	2,82	2,70	2,26	0,00	0,00	1	
2	0	2	2	2	1	22,00	1	2,60	0,79	1,51	0,00	2,39	1	0,00
2	0	2	2	2	2	1,03	2	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0	
2	0	1	2	2	2	19,10	1		2,51	0,57		2,32	2	
2	0	2	2	2	2			1,39	2,76	0,00	0,00	1,10	2	
2	0	2	2	2	2	16,00	2	0,65	0,58	0,00	0,52	0,00	1	
1	1	2	2	2	2	12,00	2	0,75	0,00	1,45	0,00	0,00	3	2,92
2	0	2	2	2	1	7,04	2	0,94	0,44	1,28	0,00	0,00	3	0,00
2	0	2	2	1	1	118,00	1	2,58	0,56	1,23	0,55	0,68	1	
2	0	2	2	2	2	4,93	2	0,51	3,42	0,00	0,00	0,00	2	0,00
2	0	2	2	2	1	5,86	2	0,00				0,00	0	
2	0	1	2	1	2	33,00	1	0,72	0,88	0,42	0,00	0,00	1	0,00
2	0	2	2	1	2	51,00	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0	0,00
1	1	2	2	2	2	89,00	1	15,80	5,00	2,32	9,15	12,70	1	12,90

IgE_Otra	IgEPLV_Inic	Gravedad_Cli_Inic	Provocación_Inic	Dosis_Lech_Prov_Inic	Otras_Prov_Inicio	Fecha_1ª_Rev	Edad_1ª_Rev_Meses	Trasgresión_1ª_Rev	Alimento_Tras_1ª_Rev	Lugar_Tras_1ª_Rev
2	0	1	1	10	2	24-ene-2003	17	1	1	1
	1	0	0		2	09-may-2005	16	2	0	0
	1	0	0		2	30-ene-2006	17	2	0	0
	1	0	0		2	18-ene-2006	17	2	0	0
	0	0	0		2	02-ene-2006	18	2	0	0
	1	1	0	0	2	01-sep-2005	16	2	0	0
	1	0	0		2	01-abr-2007	12	2	0	0
	1	0	0	0	2	01-mar-2005	17	1	3	1
	1	0			2	01-jun-2005	13	1	4	1
	1	0	0		2	11-mar-2003	12	2	0	0
	0	0			2	01-nov-2004	12	2	0	0
	1	1	0		2	01-jul-2005	12	2	0	0
	0	0	0		2	01-dic-2004	18	1	1	1
	0	0	0		2	31-ago-2005	12	2	0	0
	1	0	0		2	01-ago-2005	12	2	0	0
	1	0	0		2	01-jun-2006	24	2	0	0
	1	1	0		2	13-abr-2005	16	1	3	1
	1	0	0		2	23-nov-2005	20	2	0	0
	1	0	0		2	11-mar-2002	12	1	1	1
	0	0	0		2	08-ago-2005	10	2	0	0
	1	0	0		2	01-jul-2005	16	1	1	1
	0	0	0		2	01-ago-2005	13	2	0	0
		0								
	1	0	0	0	0	01-may-2005	13	2	0	0
	1	1	0	0	0	17-oct-2005	10	2	0	0
	1	0	0	0	2	01-dic-2004	17	1	3	1
	1	0	0	0	0	01-abr-2005	18	1	4	1
	0	1	0	0	0	01-jun-2005	12	2	0	0
	0	0	0	0	2	01-may-2004	12	1	4	1
	0	0	0	0	2	01-may-2005	8	2	0	0
	0	0	0	0	0	22-ene-2004	12	1	5	1
		0	0	0	2	20-abr-2006	36	2	0	0
	0	1	0	0	2	01-jun-2004	12	2	0	0
	0	1	0	0	0	01-ago-2005	19	1	4	1
	0	0	0	0	2	01-ago-2005	12	2	0	0
	0	0	0	0	2	17-may-2006	13	2	0	0
	0	0	0	0	0	12-may-2005	13	2	0	0
	0	0	1			27-jul-2005	36	2	0	0
	0	0	0	0	2	01-mar-2006	16	2	0	0
	0	0	0	0	2	11-oct-2005	15	1	1	2
	1	0	0	0	0	31-mar-2006	20	2	0	0

Med_Tras_1ª_Rev	Clin_Otro_Alím_1ª_Rev	Alimento_Sen_1ª_Rev	Sens_Aero_1ª_Rev	Evol_DA_1ª_Rev	ABInf_1ª_Rev	Comedor_1ª_Rev	Evol_Peso_1ª_Rev	Evol_Talla_1ª_Rev	IgE_Total_1ª_Rev	IgE_Leche_1ª_Rev
0	2	0	0	1	2	2	1	1	138,00	16,50
0	2	0	2	0	2	1	1	1	4,36	0,00
0	1	0	2	2	1	1	1	1	30,90	5,52
0	1	1		2	1	2	1	1	68,00	1,90
0	1	1	2	0	1	1	1	1	76,20	3,44
0	1	1	2	1	2	1	1	1		25,30
0	1	7	2	3	1	2	2	1	438,00	
2	1	1	2	0	2	2	1	1	62,00	19,00
2	2	0		0	2	1	1	1	480,00	16,00
0	1	1		3	2	2	1	1	23,00	6,82
0	1	1		2	1	2	2	1		4,36
0	1	1	2	2	2	1	1	1	83,80	10,50
0	1	6		3	2	2	1	1	182,00	23,20
0	1	1	0	0	2	1	1	1	345,00	27,10
0	2	0		0	2	1	1	1	20,90	13,30
0	1	7	1	1	2	1	1	1	1.321,00	58,00
2	1	1		1	2	1	1	1	154,00	40,80
0	1	1		3	1	2	2	1	1.399,00	7,15
1	2	0		3	2	1	1	1	68,00	24,60
0	1	7		2	2	2	2	2	253,00	26,90
2	2	1	0	2	2	1	1	1	182,00	8,11
0	2	0	0	1	2	2	2	1	12,50	1,68
0	2	0	0	1	1	2	2	1	285,00	50,20
0	1	1	0	1	2	2	2	1	346,00	37,80
2	2	1	0	1	2	1	1	1	124,00	29,70
2	2	7	0	3	1	2	2	1	349,00	43,50
0	1	7	0	2	2	1	1	1	223,00	16,60
2	2	0	0	3	2	2	1	1		
0	2	0	0	0	2	1	1	1	4,19	0,00
2	2	0	0	0	1	2	2	1	67,00	21,70
0	1	7	1	1	2	1	1	1	211,00	1,79
0	2	0	0	3	2	1	1	1		
2	1	1	0	1	2	1	1	1	22,80	0,61
0	2	0	0	0	1	1	1	1	32,30	7,18
0	1	5	0	2	2	1	1	1	1.781,00	10,70
0	2	0	0	2	2	1	1	1	13,00	9,42
0	1	1	0	1	2	2	1	1	51,80	0,97
0	2	0	0	0	2	1	1	1	4,46	1,23
2	1	1	0	1	2	2	2	1	54,40	8,30
0	1	7	0	1	1	2	1	1	101,00	29,60

IgE_ALA_1ª_Rev	IgE_BLG_1ª_Rev	IgE_BSA_1ª_Rev	IgE_Casein_1ª_Rev	IgE_Máx_1ª_Rev	IgE_clara_1ª_Rev	IgE_Otras_1ª_Rev	IgE_Inh_1ª_Rev	Prov_1ª_Rev	Dosis_Prov_1ª_Rev	Clin_Prov_1ª_Rev	Otras_Prov_1ª_Rev
3,50	2,20	2,81	18,90	5				0	0	0	2
0,00	0,00	0,00	0,00	0				1	10	1	2
1,01	0,53	0,00	0,92	1	2,05	3		0	0	0	2
0,00	0,00	0,00	2,60	5	3,20			1	25	1	2
0,69	0,00	0,00	2,95	1	14,20			0	0	0	2
8,29	12,70	6,70	17,00	1	1,53			0	0	0	2
31,20	18,10		41,10	5	25,40	6		0	0	0	2
4,87	6,28	15,80	13,20	1	0,68			0	0	0	2
8,23	8,34	0,64	6,20	1				0	0	0	2
4,15	1,32	0,00	6,77	1	3,32			0	0	0	2
1,82	0,96	0,00	3,92	1	11,30	2		0	0	0	2
6,39	0,49	0,00	9,85	1	5,39	2	3	0	0	0	2
20,10	10,40	3,24	7,25	1	0,00	4		0	0	0	2
24,00	15,40	1,38	1,59	1	1,80			0	0	0	2
6,68	6,10	0,00	8,51	1	0,00			0	0	0	2
26,70	2,62	0,51	59,10	5	51,30	1	1	0	0	0	2
34,60	12,30	5,48	13,30	1	0,00			0	0	0	2
1,17	7,79	2,11	3,60	3	9,25			0	0	0	2
20,00	0,00		7,11	1	0,00			0	0	0	2
8,45	23,40	15,10	10,10	3	72,60	6		0	0	0	2
4,55	6,48	3,81	0,56	1	4,25		0	0			
1,44	0,55	0,00	0,78	1			0	0			
20,10	4,12	7,94	51,10	5	7,09	4	0	0	0	0	0
7,93	5,13	0,00	34,70	1	43,80		0	0	0	0	0
18,70	15,90	18,80	14,80	1	4,08			0	0	0	2
11,00	11,90	0,42	42,40	1	9,93	1	0	0	0	0	2
1,70	16,80	12,60	6,18	3	5,08	6	0	0	0	0	2
								0	0	0	2
0,00	0,00	0,00	0,00	0			0	1	120	5	2
8,04	5,77	21,10	6,25	1			0	0	0	0	2
2,36	0,00	0,00	1,10	2	0,46	4		0	0	0	1
								0	0	0	2
0,00	1,00	0,00	0,00	3	6,56			0	0	0	2
8,52	1,58	0,00	1,76	2				0	0	0	2
3,17	3,26		3,79	1		3	0	0	0	0	2
0,54	2,39	0,00	9,09	1	0,00		0	0	0	0	2
0,00	0,95	0,00	0,00	1	0,00			0	0	0	0
0,00	0,00	0,00	1,18	1			0	0	0	0	2
2,37	3,28	6,94	2,71	1	0,00		0	0	0	0	1
7,40	1,47	25,00	18,40	1	3,87	4		0	0	0	2

Fecha_2ª_Rev	Edad_2ª_Rev_Meses	Trasgresión_2ª_Rev	Alimento_Tras_2ª_Rev	Lugar_Tras_2ª_Rev	Med_Tras_2ª_Rev	Clin_Otro_Alím_2ª_Rev	Alimento_Sen_2ª_Rev	Sens_Aero_2ª_Rev	Evol_DA_2ª_Rev	ABInf_2ª_Rev
25-nov-2003	27	2	0	0	0	2	0	0	1	2
20-jul-2007	36	2	0	0	0	2	0	2	0	2
28-feb-2007	30	2	0	0	0	1	1		1	2
09-oct-2007	36	1	1	1	2	1	1		1	2
01-feb-2007	30	2	0	0	0	1	1	0	3	2
01-jun-2006	24	2	0	0	0	1	1	2	1	2
01-mar-2006	30	1	1	1		1	1		0	1
01-ago-2006	24	2	0	0	0	2	0	0	0	2
10-mar-2004	24	2	0	0	0	1	1		2	1
01-nov-2006	36	2	0	0	0	1	7	1	2	1
01-jul-2006	24	2	0	0	0	1	7	3	3	2
01-ene-2006	30	1	1	1		1	4	3	1	1
01-ago-2006	24	2	0	0	0	1	1	0	0	2
06-feb-2006	18	2	0	0	0	2	0		0	2
01-oct-2007	36	2	0	0	0	1	7	1	1	1
30-ago-2006	30	1	3	1	3	2	0		1	2
07-nov-2006	30	1	3	1	1	1	1	3	1	1
18-mar-2003	24	1	5	3	2	2	0		1	2
03-abr-2006	18	2	0	0	0	1	7		2	2
01-nov-2006	30	2	0	0	0	2	1	1	1	1
01-jun-2006	23	2	0	0	0	2	0	0	0	1
01-jul-2006	31	2	0	0	0	1	7	3	1	1
01-jun-2006	18	1	1	1	2	2	7	0	1	1
01-nov-2005	28	1	1	1	2	2	1	2	1	2
01-abr-2006	30	2	0	0	0	1	7	1	1	1
01-dic-2005	18	2	0	0	0	1	7	0	1	2
01-abr-2005	24	2	0	0	0	2	0	0	1	1
01-feb-2006	16	2	0	0	0	2	1	0	0	1
22-ene-2005	24	1	1	1	2	2	0	0	0	2
22-may-2007	48	2	0	0	0	1	7	1	1	2
01-jun-2005	24	2	0	0	0	2	0	0	1	1
01-sep-2006	30	2	0	0	0	1	1	0	1	2
01-ago-2006	24	2	0	0	0	2	0	0	0	1
28-feb-2007	23	2	0	0	0	1	5	0	0	2
20-jun-2006	26	2	0	0	0	2	0	0	3	1
28-ago-2006	48	2	0	0	0	1	5	4	0	2
01-abr-2007	30	2	0	0	0	2	0	0	0	2
10-oct-2006	26	2	0	0	0	1	1	0	1	2
23-mar-2007	30	2	0	0	0	1	7	3	0	1

Comedor_2ª_Rev	Evol_Peso_2ª_Rev	Evol_Talla_2ª_Rev	IgE_Total_2ª_Rev	IgE_Leche_2ª_Rev	IgE_ALA_2ª_Rev	IgE_BLG_2ª_Rev	IgE_BSA_2ª_Rev	IgE_Casein_2ª_Rev	IgE_Máx_2ª_Rev	IgE_clara_2ª_Rev	IgE_Otras_2ª_Rev
2	1	1	34	3,83		0,00			1		
1	1	1	118	31,40	31,20	9,39	0,39	5,20	1		
1	1	1	13	2,34	0,89	1,03	0,00		1	1,25	
2	1	1	44	1,15	0,00	0,00	0,00	1,16	1	0,82	
1	1	1	200	5,01	2,09	0,00	0,00	4,70	1	43,40	4
1	1	1	150	39,10	7,51	14,00	19,80	30,30	1	0,82	
2	1	1	37	13,10	1,27	1,47	4,94	10,00	1	0,00	
1	1	1	359	13,40	6,80	2,53	0,00	6,99	1		
2	1	1	121	20,10	5,15	3,94	1,06	13,40	1	2,50	
2	2	1		3,59	5,18	0,91	0,00	1,82	2	3,81	6
2	1	1	81	4,02	1,78	0,00	0,00	4,79	5	3,34	6
2	1	1	224	33,60	14,90	8,21	1,53	29,90	1	0,00	4
1	1	1	476	11,50	6,19	8,51	0,47	0,94	1	0,00	
1	1	1	40	20,40	5,39	5,44	4,67	18,00	1	0,00	
1	1	1	1.461	27,60	8,27	0,82	0,00	24,90	1	17,40	6
1	1	2	579	62,00	52,60	21,70		45,20	1		
2	2	1	1.010	2,51	0,70	2,16	0,86	1,47	1	6,06	
1	1	1	103	40,90	24,60	10,20	5,60	28,50	1		
2	2	2	216	13,10	8,46	8,51	6,24	6,72	1	27,50	6
1	1	1	344	17,40	11,10	13,30	6,73	4,01	1	2,87	
2	1	1	75	4,88	2,61	2,19	1,30	4,30	1		
2	2	1	226	65,10	8,61	2,95		30,30	1	1,00	4
2	2	1	190	30,30	6,19	1,43	0,00	31,10	5	14,40	
1	1	1	325	40,90	11,80	8,78		18,20	1	13,60	
2	2	1	489	42,50	10,80	10,70	0,00	42,50	1	9,08	6
1	1	1	122	10,20	1,16	6,25	4,16	8,08	1	3,49	6
2	1	1	60	5,39	1,86	3,54	4,78	1,18	1		
1	1	1	27	15,60	5,55	2,58	2,31	16,60	5	0,48	
2	2	1	46	13,20	5,80	1,67	0,00	10,00	1		
1	1	1	276	0,70	0,97	0,00	0,00	0,49	2	0,00	4
1	1	1	29	11,00	7,00	2,70	6,00	3,60	1		
1	1	1	29	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0	11,50	
1	1	1	76	14,20	18,70	3,15	0,45	4,77	2		
1	1	1	3.071	7,71	1,82	1,97	2,34	2,42	1		
1	1	1	21	5,88	0,00	0,40	0,00	8,13	5		
2	2	1	114	3,28	2,88	0,36	0,00	1,16	1		
1	1	1	17	4,96	0,37	0,00	4,25	1,44	1		
2	1	1	45	2,10	1,00	0,60	1,20	1,30	1		
2	1	1	68	24,90	6,68	1,09	22,60	12,90	1	1,68	

IgE_Inh_2ª_Rev	Prov_2ª_Rev	Dosis_Prov_2ª_Rev	Clin_Prov_2ª_Rev	Otras_Prov_2ª_Rev	Fecha_Prov_Diagnóstica	Edad_Prov_Años	Dosis_Prov_Positiva	Clínica_Prov	Medica_Prov	Ingreso_Prov	Gravedadddi_prov
	1	8		2	12-sep-2007	6,0	8,00	5	5	2	1
	0	0	0	2	29-nov-2007	4,0	8,00	1	1	2	0
	0			2	14-nov-2007	3,0	4,00	1	1	2	0
	0	0	0	2	26-nov-2007	3,0	2,50	1	1	2	0
	0	0	0	2	19-nov-2007	3,5	10,00	3	2	2	0
	0	0	0	2	29-nov-2007	3,0	10,00	4	2	2	0
					03-oct-2007	3,0	1,00	1	2	2	0
	0	0	0	1	02-nov-2007	4,0	2,00	1	1	2	0
	0	0	0	2	03-nov-2007	4,5	10,00	4	2	2	0
	0	0	0	2	06-jun-2007	5,0	1,00	5	5	1	1
4	0	0	0	2	26-jul-2007	3,5	4,00	7	1	2	1
3	0	0	0	2	19-jul-2007	3,0	16,00	2	1	2	1
3	0	0	0	2	12-sep-2007	4,0	16,00	5	5	2	1
	0	0	0	1	10-oct-2007	3,0	32,00	2	1	2	1
3	0	0	0	2	05-jul-2007	3,0	4,00	5	5	2	1
1	0	0	0	2	23-nov-2007	3,5	16,00	2	1	2	1
	0	0	0	2	09-ene-2008	4,0	2,00	5	5	2	1
3	0	0	0	2	23-may-2007	3,0	32,00	5	5	2	1
	0	0	0	2	01-oct-2007	7,0	4,00	5	5	2	1
	0	0	0	2	14-mar-2007	2,5	45,00	8	1	2	1
1	0	0	0	1	14-nov-2007	3,0	2,00	1	2	2	0
	0				18-dic-2007	3,0	8,00	5	5	2	1
					16-oct-2007	10,0	8,00	5	5	2	1
3	0	0	0	2	28-nov-2007	3,5	4,00	5	5	2	1
	0	0	0	2	08-ene-2008	3,0	1,00	1	2	2	0
	0	0	0	2	22-nov-2007	4,2	16,00	4	2	2	0
1	0	0	0	2	04-jul-2007	3,8	1,00	2	2	2	1
0	0	0	0	2	29-oct-2007	3,4	8,00	1	2	2	0
	0	0	0	2	20-sep-2007	4,5	20,00	4	2	2	0
0	0	0	0	2	15-ene-2008	3,5	2,00	6	3	2	0
0	0	0	0	2	09-may-2007	4,5	30,00	4	2	2	0
	0	0	0	2	19-dic-2007	4,5	100,00	1	2	2	0
	0	0	0	2	28-feb-2007	3,6	4,00	5	5	2	1
0	1	10	1	2	17-dic-2008	3,5	75,00	1	2	2	0
	0	0	0	2	19-dic-2007	4,0	60,00	5	5	1	1
0	0	0	0	2	17-dic-2007	2,5	100,00	1	2	2	0
	0	0	0	2	04-oct-2008	4,0	30,00	1	2	2	0
4	0	0	0	2	18-abr-2007	5,0	30,00	6	2	2	0
	1	100	1	2	08-ene-2008	3,2	100,00	1	2	2	0
	0	0	0	1	24-ene-2007	3,0	2,00	2	2	2	1
3	0	0	0	1	12-dic-2007	3,5	8,00	5	5	2	1

Dosis_Provctg	IgE_Máx_Prov	Proteína_Máx_Prov	IgE_Casein_Prov	TendencialIgE_Prov	Fecha_Inic_Desen	Edad_Inic_Desen	Fecha_Fin_Desen	Num_Meses_Desen	Num_RA_Desen	Tipo_RA_Desen	Medic_RA_Desen
0	2,0	1	1,3	2	19-sep-2009	6,0	12-nov-2008	14,0	1	5	5
0	31,4	1	5,2	4	03-dic-2007	4,0	13-may-2008	5,0	0	0	0
1	2,3	1	0,0	2	20-nov-2007	3,0	21-ago-2008	9,0	0	0	0
1	1,2	5	1,2	2	14-dic-2007	3,0	21-ago-2008	8,0	0	0	0
0	5,5	1	5,2	3	27-nov-2007	3,5	24-sep-2008	9,0	0	0	0
0	17,6	1	17,2	4	11-dic-2007	3,5	24-sep-2008	8,0	1	1	2
1	41,1	5	41,1	3	09-oct-2007	3,0	03-sep-2008	11,0	0	0	0
1	11,8	1	7,4	2	28-nov-2007	4,0		12,0	3	1	2
0	8,3	1	4,8	2	10-ene-2008	3,5	01-dic-2008	11,0	0	0	0
1	42,0	5	42,0	3	14-jun-2007	5,0		2,0	2	5	5
1	6,3	2	1,6	1	30-jul-2007	3,5	04-feb-2008	6,0	1	4	1
0	89,0	5	4,8	2	01-ago-2007	3,0	08-ene-2008	5,0	0	0	0
0	16,8	5	16,8	4	01-oct-2007	4,0	17-feb-2008	4,0	2	4	1
0	2,6	1	0,0	2	17-oct-2007	3,0	07-feb-2008	3,0	0	0	0
1	24,9	5	24,9	3	24-sep-2007	3,0	07-feb-2008	5,0	1	4	1
0	27,6	1	24,9	2	19-dic-2007	3,5	23-jul-2008	7,0	0	0	0
1	100,0	1	100,0	3	14-ene-2008	4,0	24-abr-2008	3,0	4	6	5
0	1,8	1	1,1	2	06-ago-2007	3,5	23-mar-2008	7,0	0	0	0
1	12,9	1	10,8	4	09-oct-2007	7,0	17-abr-2008	6,0	2	4	1
0	15,0	1	8,6	1	01-abr-2007	2,5	05-sep-2007	5,0	1	1	1
1	17,4	1	4,0	3	20-nov-2007	3,5	17-dic-2008	12,0	4	2	2
0	67,0	1	36,8	3	21-ene-2008	3,5	26-nov-2008	10,0	1	1	2
0	12,4	5	12,4	1	20-nov-2007	10,5	24-sep-2008	10,0	1	1	2
1	77,3	1	30,3	3	17-dic-2007	3,7	11-nov-2008	11,0	0	0	0
1	44,7	5	44,7	1	10-ene-2008	3,0	18-feb-2009	11,0	5	6	2
0	24,3	1	13,6	2	27-nov-2007	4,2	17-dic-2007	12,0	1	4	2
1	45,9	5	45,9	1	06-ago-2007	3,9	14-ene-2009	17,0	6	7	3
0	4,3	1	3,2	1	03-ene-2008	3,5	14-ene-2008	12,0	2	8	3
0	2,6	1	0,6	1	06-nov-2007	4,5	05-jun-2008	7,0	1	1	2
1	21,1	1	2,6	3	08-ene-2008	3,5	01-may-2009	15,0	4	7	3
0	8,7	5	8,7	1	16-may-2007	4,5	01-oct-2007	5,0	2	2	2
0	1,0	2	0,5	2	08-ene-2008	4,8	22-feb-2008	2,5	0	0	0
1	16,9	1	14,6	3	01-mar-2007	3,8	01-mar-2008	12,0	7	7	3
0	0,0		0,0	2	08-ene-2008	4,0	28-feb-2008	2,0	0	0	0
0	25,9	2	6,9	3	17-ene-2008	3,6	22-oct-2008	10,0	1	6	6
0	3,4	1	1,5	2	02-ene-2008	3,7	12-mar-2008	2,5	0	0	0
0	8,1	5	8,1	1	24-oct-2007	3,7	15-ene-2008	3,0	2	2	2
0	3,3	1	1,2	3	20-may-2007	5,0	05-oct-2007	5,0	1	3	2
0	3,7	1	1,8	1	15-ene-2008	3,2	28-feb-2008	2,0	0	0	0
1	2,1	1	1,3	2	01-jun-2007	3,0	01-dic-2007	6,0	1	1	2
0	24,9	1	12,9	1	19-dic-2007	3,5	15-abr-2009	14,0	12	4	2



Factor_Concom_RA	Rechazo_Leche	Lacteo_Preferido	Tol_Queso_Vaca	Tol_Queso_Cabra	Tol_Queso_Oveja	Dosis_Final_Leche	Estado_Final	Calidad_Vida	Abandono	Causa_Abandono	Pre_Tratam_AH	IgE_Total_Final
1,0	1	2	1	0	0	200,00	1	1	2	0	1	2,00
0,0	2	1	1	1	1	250,00	1	1	2	0	1	83,60
0,0	2	2	1	1	1	200,00	1	1	2	0	2	
0,0	2	1	1	0	0	250,00	1	1	2	0	2	33,00
0,0	1	2	1	1	1	250,00	1	1	2	0	1	472,00
2,0	2	2	1	0	0	250,00	1	1	2	0	1	
0,0	2	2	1	0	0	210,00	1	1	2	0	1	
2,0	2	2	1	1	1	200,00	1	1	2	0	1	62,70
0,0	2	1	1	0	0	250,00	1	1	2	0	1	551,00
1,0	2	1	0	0	0	0,20	2	2	1	1	1	200,00
2,0	2	2	0	0	0	250,00	1	1	2	0	1	
0,0	1	2	1	1	1	250,00	1	1	2	0	1	91,00
2,0	1	2	1	1	1	200,00	1	1	2	0	1	304,00
0,0	2	1	1	0	0	250,00	1	1	2	0	2	257,00
2,0	1	2	1	0	0	220,00	1	1	2	0	1	175,00
0,0	2	1	1	0	0	250,00	1	1	2	0	1	2.020,00
1,0	2		0	0	0	1,20	2	2	1	1	1	451,00
0,0	1	2	1	0	0	200,00	1	1	2	0	1	643,00
2,0	2	1	1	1	1	230,00	1	1	2	0	1	220,00
1,0	2	1	1	0	0	200,00	1	1	2	0	1	1.557,00
1,0	2	2	1	1	1	250,00	1	1	2	0	1	519,00
1,0	2	1	1	0	0	250,00	1	1	2	0	1	109,00
1,0	2	2	1	1	1	250,00	1	1	2	0	2	43,20
0,0	2	2	1	1	1	250,00	1	1	2	0	1	391,00
2,0	2	1	1	1	1	220,00	1	1	2	0	1	202,00
1,0	2	2	1	2	2	200,00	1	1	2	0	1	240,00
2,0	2	2	1	1	1	200,00	1	1	2	0	1	1.112,00
2,0	2	1	1	1	1	250,00	1	1	2	0	1	539,00
1,0	1	2	0	0	0	100,00	2	1	2	0	1	
1,0	2	2	0	0	0	100,00	2	1	2	0	1	114,00
2,0	2	1	1	0	0	200,00	1	1	2	0	1	
0,0	2	2	1	1	1	250,00	1	1	2	0	1	378,00
1,0	1	0	1	0	0	120,00	2	2	2	0	1	
0,0	2	1	1	1	1	250,00	1	1	2	0	1	24,00
1,0	2	1	1	2	2	220,00	1	1	2	0	1	
0,0	2	1	1	0	0	250,00	1	1	2	0	2	
1,0	2	2	1	2	2	200,00	1	1	2	0	1	31,00
1,0	2	2	1	0	0	200,00	1	1	2	0	1	
0,0	1	2	1	0	0	250,00	1	1	2	0	2	208,00
1,0	2	1	1	0	0	250,00	1	1	2	0	1	
1,0	1	1	1			150,00	2	1	2	0	1	1.018,00

IgE_Leche_Final	IgE_ALA_Final	IgE_BLG_Final	IgE_BSA_Final	IgE_Casein_Final	IgE_Máx_Fin_Num	IgE_Máx_Final	Duracion	IgEtotalglobal	EvolucionDAGLOBAL	Sensibalergenosambiente	Marchaatópica
1,76	0,00	0,00	0,00	0,81	1,80	1	2	2	2	2	2
24,10	16,50	5,35	10,90	5,42	24,10	1	1	2	2	2	2
0,96	0,00	0,76	0,00	0,00	1,00	1	2	2	2	2	2
0,00	0,00	0,00	0,00	0,50	0,50	1	2	2	2	2	2
4,80	2,87	0,79	0,00	2,87	4,80	1	2	1	2	1	1
5,29	0,91	2,33	0,94	3,95	5,30	1	2	2	2	2	2
35,50	40,20	9,15	7,81	11,60	40,20	2	2	1	1	1	1
14,80	7,41	3,17	5,01	6,87	14,80	1	2	2	2	2	2
10,60	1,64	2,58	5,35	2,93	10,60	1	2	1	2	2	2
95,40	2,52	4,56		100,00	100,00	5	3	2	1	1	1
							1	1	1	1	1
1,36	0,50	0,00	0,00	1,87	1,87	5	1	2	1	1	1
24,90	18,00	8,78	0,50	9,13	24,90	1	1	2	2	1	2
4,27	1,63	1,88	0,00	0,00	4,30	1	1	1	2	2	2
20,00	7,76	6,91	10,10	20,40	20,40	5	1	2	1	1	1
15,30	12,80	5,38	0,00	10,10	15,30	1	2	1	1	1	1
73,00	42,50	22,50		79,90	79,90	5	3	1	2	2	2
1,79	0,49	1,65	0,46	1,07	1,80	1	2	1	1	1	1
12,40	3,84	1,59	0,00	5,60	12,40	1	1	2	1	1	1
8,58				3,20	8,60	1	1	1	2	2	2
2,20	1,13	1,24	1,33	0,00	2,20	1	2	2	1	2	2
32,50	5,20	7,66	65,10	9,73	65,10	4	2	2	2	1	1
10,00	4,64	1,03	0,00	6,45	10,00	1	2	2	2	1	2
33,50	15,80	3,83	26,70	12,90	33,50	1	2	2	1	1	1
9,22	2,42	0,00	0,00	8,65	9,22	1	2	1	2	2	2
7,44	4,55	3,52	7,82	5,22	5,22	5	2	2	1	2	2
12,90	3,87	2,58	0,51	9,91	12,90	1	2	1	1	1	1
3,44	1,87	1,89	1,13	0,58	3,44	1	2	2	2	2	2
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		2	2	2	2	2
15,40	1,30	0,86	14,70	1,20	15,40	1	1	2	2	2	2
							1	2	2	2	2
0,45	0,62	0,00	0,00	0,00	0,62	2	2	2	2	2	2
5,51				3,24	5,51	1	2	2	2	1	2
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0	1	2	2	2	2
8,40	8,90	3,12	0,00	2,30	8,90	2	2	2	2	2	2
0,72	0,00	1,41	0,00	0,00	1,41	3	1	1	2	1	1
14,90	0,41	6,69	0,57	15,20	15,20	5	1	2	2	2	2
							1	2	2	1	1
34,40	17,00	12,10	72,10	14,80	72,10	5	1	2	2	1	2
							1	2	2	2	2
50,70	26,90	18,00	100,00	23,20	100,00	4	2	2	1	1	1

EvoluciónIgEsleches	Inducción_Tipo	Resultadofinal
2	1	1
2	2	1
2	2	1
2	2	1
1	1	1
2	2	1
1	1	1
2	1	1
2	1	1
1	1	0
2	2	1
2	2	1
2	1	1
2	2	1
1	1	1
2	1	1
1	1	0
2	1	1
2	1	1
2	2	1
1	1	1
1	1	1
2	2	1
1	1	1
2	1	1
2	1	1
2	1	1
2	1	1
1	1	1
2	2	1
2	2	1
1	1	1
2	2	1
1	1	1
2	2	1
2	2	1
1	2	1
2	2	1
2	2	1
1	1	1

**Anexo VIII****VARIABLES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO**

1	<b>NumHist</b>	Número de historia clínica
2	<b>CodigoNum</b>	Código en el estudio
3	<b>CodigoClin</b>	Variable de clasificación clínica
4	<b>Nombres</b>	Nombre del paciente
5	<b>Sexo</b>	Sexo
6	<b>Fecha</b>	Fecha de la reacción
7	<b>Edad_Inic_Mes</b>	Edad de inicio de la reacción en meses
8	<b>BiberónMater</b>	Biberón en Maternidad
9	<b>Lactancia</b>	Lactancia materna
10	<b>TiempoLact</b>	Tiempo de lactancia
11	<b>NumBiberón</b>	Número de biberón
12	<b>TipoReacInic</b>	Tipo de reacción clínica
13	<b>MedicReac</b>	Medicación de la reacción
14	<b>Urgencias</b>	Precisó asistencia en Urgencias
15	<b>AntecFam</b>	Antecedentes familiares
16	<b>DermaAtop</b>	Dermatitis Atópica en la primera visita
17	<b>Bronquiolititis</b>	Bronquiolititis en la primera visita
18	<b>SensibOtroAlim</b>	Sensibilización a otro alimento en el estudio inicial.
19	<b>Alimento</b>	Alimento al que se encuentra sensibilizado
20	<b>Guardería</b>	Asistencia a guardería.
21	<b>Animales</b>	Animales en el domicilio
22	<b>Fumadores</b>	Fumadores en el domicilio
23	<b>HermanoMayor</b>	Hermanos mayores
24	<b>IgE_Tot_Inic</b>	IgE sérica total inicial.
25	<b>Alta_IgE_Tot_Inic</b>	IgE sérica total elevada en la reacción inicial.

Continuación Anexo VIII

26	<b>IgE_Leche_Inic</b>	IgE específica a leche de vaca.
27	<b>IgE_ALA_Inic</b>	IgE específica a ALA en la reacción inicial.
28	<b>IgE_BLG_Inic</b>	IgE específica a BLG en la reacción inicial.
29	<b>IgE_BSA_Inic</b>	IgE específica a BSA en la reacción inicial.
30	<b>IgE_Casein_Inic</b>	IgE específica a Caseína en la reacción inicial
31	<b>IgE_Max_Inic</b>	IgE específica a PLV con la máxima determinación.
32	<b>IgE_Clara_Inic</b>	IgE a clara en la reacción inicial.
33	<b>IgE_Otra</b>	Otras IgE específicas a alimentos
34	<b>IgEPLV_Inic</b>	Alguna IgE a PLV mayor de 3 ku en el inicio
35	<b>Gravedad_Cli_Inic</b>	Gravedad de la clínica inicial
36	<b>Provocación_Inic</b>	Provocación tras la reacción inicial
37	<b>Dosis_Lech_Prov_Inic</b>	Dosis de leche positiva en la provocación inicial.
38	<b>Otras_Prov_Inicio</b>	Otras pruebas de provocación realizadas
39	<b>Fecha_1ª_Rev</b>	Fecha primera revisión
40	<b>Edad_1ª_Rev_Meses</b>	Edad en la primera revisión en meses
41	<b>Trasgresión_1ª_Rev</b>	Trasgresión primera revisión
42	<b>Alimento_Tras_1ª_Rev</b>	Alimento de la trasgresión
43	<b>Lugar_Tras_1ª_Rev</b>	Lugar de la trasgresión
44	<b>Med_Tras_1ª_Rev</b>	Mediación precisa en la trasgresión
45	<b>Clin_Otro_Alím_1ª_Rev</b>	Clínica alérgica con otro alimento en primera revisión
46	<b>Alimento_Sen_1ª_Rev</b>	Alimento implicado en la primera revisión
47	<b>Sens_Aero_1ª_Rev</b>	Sensibilización a aeroalergenos en primera revisión.
48	<b>Evol_DA_1ª_Rev</b>	Evolución de DA en la primera revisión.
49	<b>ABInf_1ª_Rev</b>	Asma bronquial infeccioso en la primera revisión.
50	<b>Comedor_1ª_Rev</b>	Buen comedor
51	<b>Evol_Peso_1ª_Rev</b>	Evolución del peso en la primera revisión
52	<b>Evol_Talla_1ª_Rev</b>	Evolución de la talla en la primera revisión

## Continuación Anexo VIII

53	<b>IgE_Total_1ª_Rev</b>	IgE sérica total en la primera revisión.
54	<b>IgE_Leche_1ª_Rev</b>	IgE específica a leche de vaca en la primera revisión.
55	<b>IgE_ALA_1ª_Rev</b>	IgE específica a ALA en la primera revisión
56	<b>IgE_BLG_1ª_Rev</b>	IgE específica a BLG en la primera revisión
57	<b>IgE_BSA_1ª_Rev</b>	IgE específica a BSA en la primera revisión
58	<b>IgE_Casein_1ª_Rev</b>	IgE específica a Caseína en la primera revisión
59	<b>IgE_Max_1ª_Rev</b>	IgE específica a PLV con la máxima determinación.
60	<b>IgE_clara_1ª_Rev</b>	IgE específica a clara de huevo en la primera revisión.
61	<b>IgE_Otras_1ª_Rev</b>	Otras IgE a otros alimentos en la primera revisión.
62	<b>IgE_Inh_1ª_Rev</b>	IgE a inhalantes en la primera revisión.
63	<b>Prov_1ª_Rev</b>	Provocación en la primera revisión
64	<b>Dosis_Prov_1ª_Rev</b>	Dosis provocación primera revisión.
65	<b>Clin_Prov_1ª_Rev</b>	Clínica provocación primera revisión
66	<b>Otras_Prov_1ª_Rev</b>	Otras provocaciones en la primera revisión
67	<b>Fecha_2ª_Rev</b>	Fecha de la segunda revisión.
68	<b>Edad_2ª_Rev_Meses</b>	Edad en la segunda revisión en meses
69	<b>Trasgresión_2ª_Rev</b>	Trasgresión en la segunda revisión.
70	<b>Alimento_Tras_2ª_Rev</b>	Alimento implicado en la trasgresión.
71	<b>Lugar_Tras_2ª_Rev</b>	Lugar de la trasgresión
72	<b>Med_Tras_2ª_Rev</b>	Medicación de la trasgresión
73	<b>Clin_Otro_Alím_2ª_Rev</b>	Clínica alérgica con otro alimento en la segunda revisión
74	<b>Alimento_Sen_2ª_Rev</b>	Alimento implicado en la segunda revisión
75	<b>Sens_Aero_2ª_Rev</b>	Sensibilización a aeroalergenos en la segunda revisión
76	<b>Evol_DA_2ª_Rev</b>	Evolución de la DA en la segunda revisión
77	<b>ABInf_2ª_Rev</b>	Asma bronquial infeccioso en la segunda revisión.
78	<b>Comedor_2ª_Rev</b>	Buen comedor en la segunda revisión.

Continuación Anexo VIII

79	<b>Evol_Peso_2ª_Rev</b>	Evolución del peso en la segunda revisión.
80	<b>Evol_Talla_2ª_Rev</b>	Evolución de la talla de la segunda revisión
81	<b>IgE_Total_2ª_Rev</b>	IgE sérica total en la segunda revisión.
82	<b>IgE_Leche_2ª_Rev</b>	IgE específica a leche de vaca en la segunda revisión.
83	<b>IgE_ALA_2ª_Rev</b>	IgE a ALA en la segunda revisión.
84	<b>IgE_BLG_2ª_Rev</b>	IgE específica a BLG en la segunda revisión.
85	<b>IgE_BSA_2ª_Rev</b>	IgE específica a BSA en la segunda revisión
86	<b>IgE_Casein_2ª_Rev</b>	IgE específica a Caseína en la segunda revisión
87	<b>IgE_Max_2ª_Rev</b>	IgE específica a PLV con máxima determinación en la segunda revisión.
88	<b>IgE_clara_2ª_Rev</b>	IgE específica a clara en la segunda revisión.
89	<b>IgE_Otras_2ª_Rev</b>	Otras IgE específicas en la segunda revisión.
90	<b>IgE_Inh_2ª_Rev</b>	IgE a inhalantes en la segunda revisión.
91	<b>Prov_2ª_Rev</b>	Provocación en la segunda revisión
92	<b>Dosis_Prov_2ª_Rev</b>	Dosis provocación positiva
93	<b>Clin_Prov_2ª_Rev</b>	Clínica de la provocación en la segunda revisión
94	<b>Otras_Prov_2ª_Rev</b>	Otras provocaciones en la segunda revisión
95	<b>Fecha_Prov_Diagnóstica</b>	Fecha de la provocación diagnóstica
96	<b>Edad_Prov_Años</b>	Edad en la provocación (años)
97	<b>Dosis_Prov_Positiva</b>	Dosis de leche a la que la provocación fue positiva
98	<b>Clínica_Prov</b>	Síntomas clínicos en la provocación.
99	<b>Medica_Prov</b>	Medicación utilizada en la provocación
100	<b>Ingreso_Prov</b>	Ingreso hospitalario en la provocación.
101	<b>Gravedadcli_prov</b>	Gravedad en la provocación
102	<b>Dosis_Provctg</b>	Dosis provocación positiva categórica
103	<b>IgE_Max_Prov</b>	Determinación de IgE específica máxima en la provocación
104	<b>Proteína_Max_Prov</b>	Proteína para la que existe máxima determinación de IgE específica a PLV.

Continuación Anexo VIII

105	<b>IgE_Casein_Prov</b>	IgE específica a caseína en el momento de la provocación.
106	<b>TendencialgE_Prov</b>	Tendencia de la IgE específica a PLV desde la reacción inicial hasta la provocación.
107	<b>Fecha_Inic_Desen</b>	Fecha Inicial de la Inducción de tolerancia oral
108	<b>Edad_Inic_Desen</b>	Edad en el inicio de la Inducción de tolerancia oral
109	<b>Fecha_Fin_Desen</b>	Fecha del final de la Inducción de tolerancia oral
110	<b>Num_Meses_Desen</b>	Número de meses de desensibilización
111	<b>Num_RA_Desen</b>	Número de reacciones adversas durante la Inducción de tolerancia oral
112	<b>Tipo_RA_Desen</b>	Tipo de reacciones adversas
113	<b>Medic_RA_Desen</b>	Medicación empleada en las reacciones adversas
114	<b>Factor_Concom_RA</b>	Factores desencadenantes de las reacciones adversas
115	<b>Rechazo_Leche</b>	Rechazo de la leche
116	<b>Lacteo_Preferido</b>	Lácteo preferido
117	<b>Tol_Queso_Vaca</b>	Tolerancia queso de vaca
118	<b>Tol_Queso_Cabra</b>	Tolerancia queso de cabra
119	<b>Tol_Queso_Oveja</b>	Tolerancia queso de oveja
120	<b>Dosis_Final_Leche</b>	Dosis de leche final tolerada
121	<b>Estado_Final</b>	Estado final de tolerancia
122	<b>Calidad_Vida</b>	Calidad de vida
123	<b>Abandono</b>	Abandono del estudio
124	<b>Causa_Abandono</b>	Causa del abandono
125	<b>Pre_Tratam_AH</b>	Pre-tratamiento con Antihistamínicos.
126	<b>IgE_Total_Final</b>	IgE sérica total al final de la Inducción
127	<b>IgE_Leche_Final</b>	IgE específica a leche al final de la inducción de tolerancia.
128	<b>IgE_ALA_Final</b>	IgE específica a ALA al final de la inducción de tolerancia.
129	<b>IgE_BLG_Final</b>	IgE específica a BLG al final de la inducción de tolerancia.



## Continuación Anexo VIII

130	<b>IgE_BSA_Final</b>	IgE específica a BSA al final de la inducción de tolerancia.
131	<b>IgE_Casein_Final</b>	IgE específica a Caseína al final de la inducción de tolerancia.
132	<b>IgE_Max_Fin_Num</b>	IgE específica máxima a PLV al final de la Inducción de tolerancia oral cuantitativa
133	<b>IgE_Max_Final</b>	IgE específica máxima a PLV al final de la Inducción de tolerancia oral cualitativa-
134	<b>Duracion</b>	Duración del proceso
135	<b>IgEtotalglobal</b>	En algún momento una IgE total mayor o igual de 500
136	<b>EvolucionDAGLOBAL</b>	Evolución de la DA en los 3 primeros años de vida
137	<b>Sensibialergenosenambiente</b>	Sensibilización a inhalantes
138	<b>Marchaatópica</b>	Cumple criterios marcha atópica
139	<b>EvoluciónIgEsleches</b>	Evolución de las IgEs a PLV
140	<b>Inducción_Tipo</b>	Dificultad en la desensibilización
141	<b>Resultadofinal</b>	Resultado final

## Anexo IX

### Sintaxis SPSS Variables de la ITO

```
FREQUENCIES VARIABLES=Duracion Tipo_RA_Desen Medic_RA_Desen  
Factor_Concom_RA Rechazo_Leche Lacteo_Preferido  
Tol_Queso_Vaca Tol_Queso_Cabra Tol_Queso_Oveja Estado_Final  
Calidad_Vida Abandono Causa_Abandono  
Pre_Tratam_AH IgE_Máx_Final  
/BARCHART PERCENT  
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
DESCRIPTIVES VARIABLES=Edad_Inic_Desen Num_Meses_Desen  
Num_RA_Desen Dosis_Final_Leche  
IgE_Total_Final IgE_Leche_Final IgE_ALA_Final IgE_BLG_Final  
IgE_BSA_Final IgE_Casein_Final  
IgE_Máx_Fin_Num  
/STATISTICS=MEAN STDDEV MIN MAX.
```

```
GGRAPH  
/GRAPHDATASET NAME="graphdataset"  
VARIABLES=Edad_Inic_Desen[LEVEL=ratio]  
MISSING=LISTWISE REPORTMISSING=NO  
/GRAPHSPEC SOURCE=VIZTEMPLATE(NAME="Histogram with  
Normal Distribution"[LOCATION=LOCAL]  
MAPPING( "x"="Edad_Inic_Desen"[DATASET="graphdataset"]))  
LABEL="Histogram with Normal Distribution: Edad_Inic_Desen"  
DEFAULTTEMPLATE=NO.
```

```
GGRAPH  
/GRAPHDATASET NAME="graphdataset"  
VARIABLES=Num_Meses_Desen[LEVEL=ratio]  
MISSING=LISTWISE REPORTMISSING=NO  
/GRAPHSPEC SOURCE=VIZTEMPLATE(NAME="Histogram with  
Normal Distribution"[LOCATION=LOCAL]  
MAPPING( "x"="Num_Meses_Desen"[DATASET="graphdataset"]))  
LABEL="Histogram with Normal Distribution: Num_Meses_Desen"  
DEFAULTTEMPLATE=NO.
```

```
GGRAPH  
/GRAPHDATASET NAME="graphdataset"  
VARIABLES=Num_RA_Desen[LEVEL=ratio]  
MISSING=LISTWISE REPORTMISSING=NO  
/GRAPHSPEC SOURCE=VIZTEMPLATE(NAME="Histogram with  
Normal Distribution"[LOCATION=LOCAL]
```

```
MAPPING( "x"="Num_RA_Desen"[DATASET="graphdataset"]))  
LABEL="Histogram with Normal Distribution: Num_RA_Desen"  
DEFAULTTEMPLATE=NO.
```

#### GGRAPH

```
/GRAPHDATASET NAME="graphdataset"  
VARIABLES=Dosis_Final_Leche [LEVEL=ratio]  
MISSING=LISTWISE REPORTMISSING=NO  
/GRAPHSPEC SOURCE=VIZTEMPLATE(NAME="Histogram with  
Normal Distribution"[LOCATION=LOCAL]  
MAPPING ( "x"="Dosis_Final_Leche"[DATASET="graphdataset"]))  
LABEL="Histogram with Normal Distribution: Dosis_Final_Leche "  
DEFAULTTEMPLATE=NO.
```

#### GGRAPH

```
/GRAPHDATASET NAME="graphdataset"  
VARIABLES=IgE_Total_Final [LEVEL=ratio]  
MISSING=LISTWISE REPORTMISSING=NO  
/GRAPHSPEC SOURCE=VIZTEMPLATE(NAME="Histogram with  
Normal Distribution"[LOCATION=LOCAL]  
MAPPING( "x"="IgE_Total_Final"[DATASET="graphdataset"]))  
LABEL="Histogram with Normal Distribution: IgE_Total_Final "  
DEFAULTTEMPLATE=NO.
```

#### GGRAPH

```
/GRAPHDATASET NAME="graphdataset"  
VARIABLES=IgE_Leche_Final [LEVEL=ratio]  
MISSING=LISTWISE REPORTMISSING=NO  
/GRAPHSPEC SOURCE=VIZTEMPLATE(NAME="Histogram with  
Normal Distribution"[LOCATION=LOCAL]  
MAPPING( "x"="IgE_Leche_Final"[DATASET="graphdataset"]))  
LABEL="Histogram with Normal Distribution: IgE_Leche_Final "  
DEFAULTTEMPLATE=NO.
```

#### NPAR TESTS

```
/K-S(NORMAL)=Edad_Prov_Años Dosis_Prov_Positiva IgE_Máx_Prov  
IgE_Casein_Prov  
/MISSING ANALYSIS.
```

#### CROSSTABS

```
/TABLES = Duracion Tipo_RA_Desen Medic_RA_Desen Factor_Concom_RA  
Rechazo_Leche Lacteo_Preferido  
Tol_Queso_Vaca Tol_Queso_Cabra Tol_Queso_Oveja Estado_Final  
Calidad_Vida Abandono Causa_Abandono  
Pre_Tratam_AH IgE_Máx_Final BY Resultadofinal  
/FORMAT=AVALUE TABLES  
/STATISTICS=CHISQ
```

```
/CELLS=COUNT COLUMN  
/COUNT ROUND CELL  
/BARCHART.
```

```
EXAMINE VARIABLES= Edad_Inic_Desen Num_Meses_Desen  
Num_RA_Desen Dosis_Final_Leche  
IgE_Total_Final IgE_Leche_Final IgE_ALA_Final IgE_BLG_Final  
IgE_BSA_Final IgE_Casein_Final  
IgE_Máx_Fin_Num BY Resultadofinal  
/PLOT BOXPLOT  
/COMPARE GROUP  
/STATISTICS DESCRIPTIVES  
/CINTERVAL 95  
/MISSING PAIRWISE  
/NOTOTAL.
```

```
NPAR TESTS  
/M-W= Edad_Inic_Desen Num_Meses_Desen Num_RA_Desen  
Dosis_Final_Leche  
IgE_Total_Final IgE_Leche_Final IgE_ALA_Final IgE_BLG_Final  
IgE_BSA_Final IgE_Casein_Final  
IgE_Máx_Fin_Num BY Resultadofinal (0,1)  
/STATISTICS=DESCRIPTIVES QUARTILES  
/MISSING ANALYSIS.
```

```
CROSSTABS  
/TABLES = Duracion Tipo_RA_Desen Medic_RA_Desen Factor_Concom_RA  
Rechazo_Leche Lacteo_Preferido  
Tol_Queso_Vaca Tol_Queso_Cabra Tol_Queso_Oveja Calidad_Vida  
Abandono Causa_Abandono  
Pre_Tratam_AH IgE_Máx_Final BY Estado_Final  
/FORMAT=AVALUE TABLES  
/STATISTICS=CHISQ  
/CELLS=COUNT COLUMN  
/COUNT ROUND CELL  
/BARCHART.
```

```
EXAMINE VARIABLES= Edad_Inic_Desen Num_Meses_Desen  
Num_RA_Desen Dosis_Final_Leche  
IgE_Total_Final IgE_Leche_Final IgE_ALA_Final IgE_BLG_Final  
IgE_BSA_Final IgE_Casein_Final  
IgE_Máx_Fin_Num BY Estado_Final  
/PLOT BOXPLOT  
/COMPARE GROUP  
/STATISTICS DESCRIPTIVES  
/CINTERVAL 95  
/MISSING PAIRWISE
```

/NOTOTAL.

#### NPAR TESTS

/M-W= Edad\_Inic\_Desen Num\_Meses\_Desen Num\_RA\_Desen  
Dosis\_Final\_Leche  
IgE\_Total\_Final IgE\_Leche\_Final IgE\_ALA\_Final IgE\_BLG\_Final  
IgE\_BSA\_Final IgE\_Casein\_Final  
IgE\_Máx\_Fin\_Num BY Estado\_Final(1,2)  
/STATISTICS=DESCRIPTIVES QUARTILES  
/MISSING ANALYSIS.

#### CROSSTABS

/TABLES = Duracion Tipo\_RA\_Desen Medic\_RA\_Desen Factor\_Concom\_RA  
Rechazo\_Leche Lacteo\_Preferido  
Tol\_Queso\_Vaca Tol\_Queso\_Cabra Tol\_Queso\_Oveja Estado\_Final  
Calidad\_Vida Abandono Causa\_Abandono  
Pre\_Tratam\_AH IgE\_Máx\_Final BY Inducción\_Tipo  
/FORMAT=AVALUE TABLES  
/STATISTICS=CHISQ  
/CELLS=COUNT COLUMN  
/COUNT ROUND CELL  
/BARChart.

EXAMINE VARIABLES= Edad\_Inic\_Desen Num\_Meses\_Desen  
Num\_RA\_Desen Dosis\_Final\_Leche  
IgE\_Total\_Final IgE\_Leche\_Final IgE\_ALA\_Final IgE\_BLG\_Final  
IgE\_BSA\_Final IgE\_Casein\_Final  
IgE\_Máx\_Fin\_Num BY Inducción\_Tipo  
/PLOT BOXPLOT  
/COMPARE GROUP  
/STATISTICS DESCRIPTIVES  
/CINTERVAL 95  
/MISSING PAIRWISE  
/NOTOTAL.

#### NPAR TESTS

/M-W= Edad\_Inic\_Desen Num\_Meses\_Desen Num\_RA\_Desen  
Dosis\_Final\_Leche  
IgE\_Total\_Final IgE\_Leche\_Final IgE\_ALA\_Final IgE\_BLG\_Final  
IgE\_BSA\_Final IgE\_Casein\_Final  
IgE\_Máx\_Fin\_Num BY Inducción\_Tipo(1,2)  
/STATISTICS=DESCRIPTIVES QUARTILES  
/MISSING ANALYSIS.

```

FRECUENCIES VARIABLES=Duracion Tipo_RA_Desen Medic_RA_Desen Factor_Concom_RA
Rechazo_Leche Lacteo_Preferido Tol_Queso_Vaca Tol_Queso_Cabra Tol_Queso_Oveja
Estado_Final Calidad_Vida Abandono Causa_Abandono Pre_Tratam_AH IgE_Máx_Final
/BARCHART PERCENT /ORDER=ANALYSIS.

```

## Frecuencias

Notas		
Resultados creados		
Comentarios		
Entrada	Datos	C:\Documents and Settings\Compaq_Administrator\Desktop\TesisMarta\Bases de datos\Sintomáticos_Tesis_Marta_Reche.sav
	Conjunto de datos activo	Conjunto_de_datos2
	Filtro	<ninguno>
	Peso	<ninguno>
	Segmentar archivo	<ninguno>
	Núm. de filas del archivo de trabajo	41
Manipulación de los valores perdidos	Definición de los perdidos	Los valores perdidos definidos por el usuario serán tratados como perdidos.
	Casos utilizados	Los estadísticos se basan en todos los casos con datos válidos.
Sintaxis		<pre> FRECUENCIES VARIABLES=Duracion Tipo_RA_Desen Medic_RA_Desen Factor_Concom_RA Rechazo_Leche Lacteo_Preferido Tol_Queso_Vaca Tol_Queso_Cabra Tol_Queso_Oveja Estado_Final Calidad_Vida Abandono Causa_Abandono Pre_Tratam_AH IgE_Máx_Final /BARCHART PERCENT /ORDER=ANALYSIS. </pre>
Recursos	Tiempo de procesador	0:00:05.953
	Tiempo transcurrido	0:00:06.046

[Conjunto\_de\_datos2] C:\Documents and Settings\Compaq\_Administrator\Desktop\TesisMarta\Bases de datos\Sintomáticos\_Tesis\_Marta\_Reche.sav

Estadísticos															
	Duración del			Factor_Concom_R											
	proceso	Tipo RA Desen	Medic RA Desen	A	Rechazo Leche	Lacteo Preferido	Tol Queso Vaca	Tol Queso Cabra	Tol Queso Oveja	Estado Final	Calidad Vida	Abandono	Causa Abandono	Pre Tratam AH	IsE Máx Final
N	Válidos	41	41	41	41	41	40	41	40	40	41	41	41	41	38
	Pérdidos	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	5

## Tabla de frecuencia

Duración del proceso

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	igual o menor a 6 meses	16	39,0	39,0	39,0
	mayor de 6 meses	23	56,1	56,1	95,1
	retirada	2	4,9	4,9	100,0
	Total	41	100,0	100,0	

Tipo\_RA\_Desen

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No tuvo	15	36,6	36,6	36,6
	Urticaria	7	17,1	17,1	53,7
	Urticaria + Vómitos	3	7,3	7,3	61,0
	Angioedema	1	2,4	2,4	63,4
	Síntomas digestivos	6	14,6	14,6	78,0
	Anafilaxia	2	4,9	4,9	82,9
	Síntomas respiratorios	3	7,3	7,3	90,2
	Vómitos + Síntomas respiratorios	3	7,3	7,3	97,6
	Prurito + Síntomas respiratorios	1	2,4	2,4	100,0
	Total	41	100,0	100,0	

Medic\_RA\_Desen

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No Tratamiento	15	36,6	36,6	36,6
	Síntomas sin tratamiento	5	12,2	12,2	48,8
	Antihistamínicos	13	31,7	31,7	80,5
	Antihistamínicos + Corticoides	4	9,8	9,8	90,2
	Antihistamínicos + Corticoides + Adrenalina	3	7,3	7,3	97,6
	Broncodilatadores	1	2,4	2,4	100,0
	Total	41	100,0	100,0	

**Factor\_Concom\_RA**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No tuvo	15	36,6	36,6	36,6
	Aumento dosis	16	39,0	39,0	75,6
	Infecciones	10	24,4	24,4	100,0
	Total	41	100,0	100,0	

**Rechazo\_Leche**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Si	10	24,4	24,4	24,4
	No	31	75,6	75,6	100,0
	Total	41	100,0	100,0	

**Lacteo\_Preferido**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Ninguno	1	2,4	2,5	2,5
	Leche	17	41,5	42,5	45,0
	Yoyurt	22	53,7	55,0	100,0
	Total	40	97,6	100,0	
Perdidos	Sistema	1	2,4		
Total		41	100,0		

**Tol\_Queso\_Vaca**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No conocido	5	12,2	12,2	12,2
	Si	36	87,8	87,8	100,0
	Total	41	100,0	100,0	

**Tol\_Queso\_Cabra**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No conocido	22	53,7	55,0	55,0
	Si	15	36,6	37,5	92,5
	No	3	7,3	7,5	100,0
	Total	40	97,6	100,0	
Perdidos	Sistema	1	2,4		
Total		41	100,0		



**Tol\_Queso\_Oveja**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No conocido	22	53,7	55,0	55,0
	Si	15	36,6	37,5	92,5
	No	3	7,3	7,5	100,0
	Total	40	97,6	100,0	
Perdidos	Sistema	1	2,4		
Total		41	100,0		

**Estado\_Final**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Tolerancia igual o mayor a 200 ml	35	85,4	85,4	85,4
	Tolerancia inferior a 200 ml	6	14,6	14,6	100,0
	Total	41	100,0	100,0	

**Calidad\_Vida**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Mejoria	38	92,7	92,7	92,7
	Igual o peor	3	7,3	7,3	100,0
	Total	41	100,0	100,0	

**Abandono**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Si	2	4,9	4,9	4,9
	No	39	95,1	95,1	100,0
	Total	41	100,0	100,0	

**Causa\_Abandono**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No abandono	39	95,1	95,1	95,1
	Reaccion adversa grave	2	4,9	4,9	100,0
	Total	41	100,0	100,0	

**Pre\_Tratam\_AH**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Si	35	85,4	85,4	85,4
	No	6	14,6	14,6	100,0
	Total	41	100,0	100,0	

IgE_Máx_Final		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Todas son negativas	1	2,4	2,8	2,8
	Leche	22	53,7	61,1	63,9
	ALA	3	7,3	8,3	72,2
	BLG	1	2,4	2,8	75,0
	BSA	2	4,9	5,6	80,6
	Caseína	7	17,1	19,4	100,0
	Total	36	87,8	100,0	
Perdidos	Sistema	5	12,2		
Total		41	100,0		

DESCRIPTIVES VARIABLES=Edad\_Inic\_Desen Num\_Meses\_Desen Num\_RA\_Desen Dosis\_Final\_Leche  
 IgE\_Total\_Final IgE\_Leche\_Final IgE\_ALA\_Final IgE\_BLG\_Final IgE\_BSA\_Final  
 IgE\_Casein\_Final IgE\_Máx\_Fin\_Num /STATISTICS=MEAN STDDEV MIN MAX.

### Descriptivos Notas

[Conjunto\_de\_datos2] C:\Documents and  
 Settings\Compaq\_Administrator\Desktop\TesisMarta\Bases de  
 datos\Sintomáticos\_Tesis\_Marta\_Reche.sav

Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad_Inic_Desen	41	2,5	10,5	3,954	1,3459
Num_Meses_Desen	41	2,0	17,0	7,829	4,0599
Num_RA_Desen	41	0	12	1,68	2,402
Dosis_Final_Leche	41	,20	250,00	207,8390	62,35423
IgE_Total_Final	30	2,00	2020,00	401,6833	469,90999
IgE_Leche_Final	37	,00	95,40	16,1214	20,72492
IgE_ALA_Final	35	,00	42,50	7,2623	10,74594
IgE_BLG_Final	35	,00	22,50	4,0374	5,09022
IgE_BSA_Final	33	,00	100,00	10,0312	23,34954
IgE_Casein_Final	37	,00	100,00	10,2595	20,33784
IgE_Máx_Fin_Num	37	,00	100,00	19,8186	27,63473
N válido (según lista)	27				

—  
 CROSSTABS /TABLES = Duracion Tipo\_RA\_Desen Medic\_RA\_Desen Factor\_Concom\_RA Rechazo\_Leche  
 Lacteo\_Preferido Tol\_Queso\_Vaca Tol\_Queso\_Cabra Tol\_Queso\_Oveja Estado\_Final  
 Calidad\_Vida Abandono Causa\_Abandono Pre\_Tratam AH IgE\_Máx\_Final BY Inducción\_Tipo  
 /FORMAT=AVALUE TABLES /STATISTICS=CHISQ /CELLS=COUNT COLUMN /COUNT ROUND CELL /BARCHART.

## Tablas de contingencia

Notas		
Resultados creados		07-jun-2010 16:53:53
Comentarios		
Entrada	Datos	C:\Documents and Settings\Compaq_Administrator\Desktop\TesisMarta\Bases de datos\Sintomáticos_Tesis_Marta_Reche.sav
	Conjunto de datos activo	Conjunto_de_datos2
	Filtro	<ninguno>
	Peso	<ninguno>
	Segmentar archivo	<ninguno>
	Núm. de filas del archivo de trabajo	41
Tratamiento de los valores perdidos	Definición de los perdidos	Los valores perdidos definidos por el usuario serán tratados como perdidos.
	Casos utilizados	Los estadísticos de las tablas se basan en todos los casos con datos válidos en los rangos especificados para todas las variables de las tablas.
Sintaxis		CROSSTABS /TABLES = Duracion Tipo_RA_Desen Medic_RA_Desen Factor_Concom_RA Rechazo_Leche Lacteo_Preferido Tol_Queso_Vaca Tol_Queso_Cabra Tol_Queso_Oveja Estado_Final Calidad_Vida Abandono Causa_Abandono Pre_Tratam_AH IgE_Máx_Final BY Inducción_Tipo /FORMAT=AVALUE TABLES /STATISTICS=CHISQ /CELLS=COUNT COLUMN /COUNT ROUND CELL /BARCHART.
Recursos	Tiempo de procesador	0:00:06.125
	Tiempo transcurrido	0:00:06.282
	Dimensiones solicitadas	2
	Casillas disponibles	174762

[Conjunto\_de\_datos2] C:\Documents and Settings\Compaq\_Administrator\Desktop\TesisMarta\Bases de datos\Sintomáticos\_Tesis\_Marta\_Reche.sav

### Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Duración del proceso * Dificultad en la inducción de tolerancia oral	41	100,0%	0	,0%	41	100,0%
Tipo_RA_Desen * Dificultad en la inducción de tolerancia oral	41	100,0%	0	,0%	41	100,0%
Medic_RA_Desen * Dificultad en la inducción de tolerancia oral	41	100,0%	0	,0%	41	100,0%
Factor_Concom_RA * Dificultad en la inducción de tolerancia oral	41	100,0%	0	,0%	41	100,0%
Rechazo_Leche * Dificultad en la inducción de tolerancia oral	41	100,0%	0	,0%	41	100,0%
Lacteo_Preferido * Dificultad en la inducción de tolerancia oral	40	97,6%	1	2,4%	41	100,0%
Tol_Queso_Vaca * Dificultad en la inducción de tolerancia oral	41	100,0%	0	,0%	41	100,0%
Tol_Queso_Cabra * Dificultad en la inducción de tolerancia oral	40	97,6%	1	2,4%	41	100,0%
Tol_Queso_Oveja * Dificultad en la inducción de tolerancia oral	40	97,6%	1	2,4%	41	100,0%

Estado_Final * Dificultad en la inducción de tolerancia oral	41	100,0%	0	,0%	41	100,0%
Calidad_Vida * Dificultad en la inducción de tolerancia oral	41	100,0%	0	,0%	41	100,0%
Abandono * Dificultad en la inducción de tolerancia oral	41	100,0%	0	,0%	41	100,0%
Causa_Abandono * Dificultad en la inducción de tolerancia oral	41	100,0%	0	,0%	41	100,0%
Pre_Tratam_AH * Dificultad en la inducción de tolerancia oral	41	100,0%	0	,0%	41	100,0%
IgE_Máx_Final * Dificultad en la inducción de tolerancia oral	36	87,8%	5	12,2%	41	100,0%

**Tabla de contingencia**

			Dificultad en la inducción de tolerancia oral		Total
			Complicado	No complicado	
Duración del proceso	igual o menor a 6 meses	Recuento	4	12	16
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	16,7%	70,6%	39,0%
	mayor de 6 meses	Recuento	18	5	23
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	75,0%	29,4%	56,1%
	retirada	Recuento	2	0	2
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	8,3%	,0%	4,9%
Total		Recuento	24	17	41
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	100,0%	100,0%	100,0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12,518 <sup>a</sup>	2	,002
Razón de verosimilitudes	13,557	2	,001
Asociación lineal por lineal	11,670	1	,001
N de casos válidos	41		

**Tabla de contingencia**

			Dificultad en la inducción de tolerancia oral		Total
			Complicado	No complicado	
Tipo_RA_Desen	No tuvo	Recuento	6	9	15
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	25,0%	52,9%	36,6%
	Urticaria	Recuento	3	4	7
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	12,5%	23,5%	17,1%
	Urticaria + Vómitos	Recuento	1	2	3
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	4,2%	11,8%	7,3%
	Angioedema	Recuento	0	1	1
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	,0%	5,9%	2,4%
	Síntomas digestivos	Recuento	5	1	6
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	20,8%	5,9%	14,6%

	Analilaxia	Recuento	2	0	2
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	8,3%	,0%	4,9%
	Sintomas respiratorios	Recuento	3	0	3
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	12,5%	,0%	7,3%
	Vomitos + Sintomas respiratorios	Recuento	3	0	3
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	12,5%	,0%	7,3%
	Prurito + Sintomas respiratorios	Recuento	1	0	1
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	4,2%	,0%	2,4%
Total		Recuento	24	17	41
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	100,0%	100,0%	100,0%

#### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12,924 <sup>a</sup>	8	,114
Razón de verosimilitudes	16,660	8	,034
Asociación lineal por lineal	9,702	1	,002
N de casos válidos	41		

#### Tabla de contingencia

			Dificultad en la inducción de tolerancia oral		Total
			Complicado	No complicado	
Medic_RA_Desen	No Tratamiento	Recuento	6	9	15
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	25,0%	52,9%	36,6%
	Sintomas sin tratamiento	Recuento	3	2	5
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	12,5%	11,8%	12,2%
	Antihistaminicos	Recuento	7	6	13
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	29,2%	35,3%	31,7%
	Antihistaminicos + Corticoides	Recuento	4	0	4
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	16,7%	,0%	9,8%
	Antihistaminicos + Corticoides + Adrenalina	Recuento	3	0	3
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	12,5%	,0%	7,3%
	Broncodilatadores	Recuento	1	0	1
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	4,2%	,0%	2,4%
Total		Recuento	24	17	41
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	100,0%	100,0%	100,0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,912 <sup>a</sup>	5	,161
Razón de verosimilitudes	10,772	5	,056
Asociación lineal por lineal	6,069	1	,014
N de casos válidos	41		

**Tabla de contingencia**

			Dificultad en la inducción de tolerancia oral		Total
			Complicado	No complicado	
Factor_Concom_RA	No tuvo	Recuento	6	9	15
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	25,0%	52,9%	36,6%
	Aumento dosis	Recuento	11	5	16
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	45,8%	29,4%	39,0%
	Infecciones	Recuento	7	3	10
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	29,2%	17,6%	24,4%
Total		Recuento	24	17	41
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	100,0%	100,0%	100,0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,353 <sup>a</sup>	2	,187
Razón de verosimilitudes	3,355	2	,187
Asociación lineal por lineal	2,541	1	,111
N de casos válidos	41		

**Tabla de contingencia**

			Dificultad en la inducción de tolerancia oral		Total
			Complicado	No complicado	
Rechazo_Leche	Si	Recuento	8	2	10
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	33,3%	11,8%	24,4%
	No	Recuento	16	15	31
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	66,7%	88,2%	75,6%
Total		Recuento	24	17	41
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,510 <sup>a</sup>	1	,113		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	1,477	1	,224		
Razón de verosimilitudes	2,686	1	,101		
Estadístico exacto de Fisher				,152	,111
Asociación lineal por lineal	2,449	1	,118		
N de casos válidos	41				

Tabla de contingencia

			Dificultad en la inducción de tolerancia oral		Total
			Complicado	No complicado	
Lacteo_Preferido	Ninguno	Recuento	1	0	1
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	4,3%	,0%	2,5%
	Leche	Recuento	9	8	17
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	39,1%	47,1%	42,5%
	Yoyurt	Recuento	13	9	22
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	56,5%	52,9%	55,0%
Total		Recuento	23	17	40
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,906 <sup>a</sup>	2	,636
Razón de verosimilitudes	1,273	2	,529
Asociación lineal por lineal	,002	1	,965
N de casos válidos	40		

Tabla de contingencia

			Dificultad en la inducción de tolerancia oral		Total
			Complicado	No complicado	
Tol_Queso_Vaca	No conocido	Recuento	4	1	5
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	16,7%	5,9%	12,2%
	Si	Recuento	20	16	36
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	83,3%	94,1%	87,8%
Total		Recuento	24	17	41
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,081 <sup>a</sup>	1	,299	,382	,298
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,308	1	,579		
Razón de verosimilitudes	1,172	1	,279		
Estadístico exacto de Fisher					
Asociación lineal por lineal	1,054	1	,304		
N de casos válidos	41				

Tabla de contingencia

			Dificultad en la inducción de tolerancia oral		Total
			Complicado	No complicado	
Tol_Queso_Cabra	No conocido	Recuento	12	10	22
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	52,2%	58,8%	55,0%
	Si	Recuento	9	6	15
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	39,1%	35,3%	37,5%
	No	Recuento	2	1	3
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	8,7%	5,9%	7,5%
Total		Recuento	23	17	40
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,220 <sup>a</sup>	2	,896
Razón de verosimilitudes	,223	2	,895
Asociación lineal por lineal	,214	1	,644
N de casos válidos	40		

Tabla de contingencia

			Dificultad en la inducción de tolerancia oral		Total
			Complicado	No complicado	
Tol_Queso_Oveja	No conocido	Recuento	12	10	22
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	52,2%	58,8%	55,0%
	Si	Recuento	9	6	15
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	39,1%	35,3%	37,5%
	No	Recuento	2	1	3



	% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	8,7%	5,9%	7,5%
Total	Recuento	23	17	40
	% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,220 <sup>a</sup>	2	,896
Razón de verosimilitudes	,223	2	,895
Asociación lineal por lineal	,214	1	,644
N de casos válidos	40		

Tabla de contingencia

			Dificultad en la inducción de tolerancia oral		Total
			Complicado	No complicado	
Estado_Final	Tolerancia igual o mayor a 200 ml	Recuento	18	17	35
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	75,0%	100,0%	85,4%
	Tolerancia inferior a 200 ml	Recuento	6	0	6
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	25,0%	,0%	14,6%
Total		Recuento	24	17	41
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,979 <sup>a</sup>	1	,026		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	3,178	1	,075		
Razón de verosimilitudes	7,145	1	,008		
Estadístico exacto de Fisher				,033	,030
Asociación lineal por lineal	4,857	1	,028		
N de casos válidos	41				

Tabla de contingencia

			Dificultad en la inducción de tolerancia oral		Total
			Complicado	No complicado	
Calidad_Vida	Mejoria	Recuento	21	17	38
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	87,5%	100,0%	92,7%
	Igual o peor	Recuento	3	0	3
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	12,5%	,0%	7,3%
Total		Recuento	24	17	41

**Tabla de contingencia**

			Dificultad en la inducción de tolerancia oral		Total
			Complicado	No complicado	
Calidad_Vida	Mejoria	Recuento	21	17	38
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	87,5%	100,0%	92,7%
	Igual o peor	Recuento	3	0	3
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	12,5%	,0%	7,3%
Total		Recuento	24	17	41
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	100,0%	100,0%	100,0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,293 <sup>a</sup>	1	,130		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,820	1	,365		
Razón de verosimilitudes	3,380	1	,066		
Estadístico exacto de Fisher				,254	,190
Asociación lineal por lineal	2,237	1	,135		
N de casos válidos	41				

**Tabla de contingencia**

			Dificultad en la inducción de tolerancia oral		Total
			Complicado	No complicado	
Abandono	Si	Recuento	2	0	2
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	8,3%	,0%	4,9%
	No	Recuento	22	17	39
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	91,7%	100,0%	95,1%
Total		Recuento	24	17	41
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	100,0%	100,0%	100,0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,489 <sup>a</sup>	1	,222		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,235	1	,628		
Razón de verosimilitudes	2,214	1	,137		
Estadístico exacto de Fisher				,502	,337
Asociación lineal por lineal	1,453	1	,228		
N de casos válidos	41				

**Tabla de contingencia**

			Dificultad en la inducción de tolerancia oral		Total
			Complicado	No complicado	
Causa_Abandono	No abandono	Recuento % dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	22 91,7%	17 100,0%	39 95,1%
	Reaccion adversa grave	Recuento % dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	2 8,3%	0 ,0%	2 4,9%
Total			24 100,0%	17 100,0%	41 100,0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,489 <sup>a</sup>	1	,222		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,235	1	,628		
Razón de verosimilitudes	2,214	1	,137		
Estadístico exacto de Fisher				,502	,337
Asociación lineal por lineal	1,453	1	,228		
N de casos válidos	41				

**Tabla de contingencia**

			Dificultad en la inducción de tolerancia oral		Total
			Complicado	No complicado	
Pre_Tratam_AH	Si	Recuento % dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	24 100,0%	11 64,7%	35 85,4%
	No	Recuento % dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	0 ,0%	6 35,3%	6 14,6%
Total			24 100,0%	17 100,0%	41 100,0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9,923 <sup>a</sup>	1	,002		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	7,299	1	,007		
Razón de verosimilitudes	12,063	1	,001		
Estadístico exacto de Fisher				,003	,003
Asociación lineal por lineal	9,681	1	,002		
N de casos válidos	41				

**Tabla de contingencia**

			Dificultad en la inducción de tolerancia oral		Total
			Complicado	No complicado	
IgE_Máx_Final	Todas son negativas	Recuento	0	1	1
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	,0%	7,7%	2,8%
	Leche	Recuento	15	7	22
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	65,2%	53,8%	61,1%
	ALA	Recuento	2	1	3
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	8,7%	7,7%	8,3%
	BLG	Recuento	0	1	1
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	,0%	7,7%	2,8%
	BSA	Recuento	2	0	2
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	8,7%	,0%	5,6%
	Caseína	Recuento	4	3	7
		% dentro de Dificultad en la inducción de tolerancia oral	17,4%	23,1%	19,4%
	Total		23	13	36
			100,0%	100,0%	100,0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,993 <sup>a</sup>	5	,417
Razón de verosimilitudes	6,191	5	,288
Asociación lineal por lineal	,003	1	,954
N de casos válidos	36		

```
EXAMINE VARIABLES= Edad_Inic_Desen Num Meses_Desen Num_RA_Desen Dosis_Final_Leche
IgE_Total_Final IgE_Leche_Final IgE_ALA_Final IgE_BLG_Final IgE_BSA_Final
IgE_Casein_Final IgE_Máx_Fin_Num BY Inducción_Tipo /PLOT BOXPLOT /COMPARE GROUP
/STATISTICS DESCRIPTIVES /CINTERVAL 95 /MISSING PAIRWISE /NOTOTAL.
```

## Explorar

Notas		
Resultados creados		07-jun-2010 16:54:00
Comentarios		
Entrada	Datos	C:\Documents and Settings\Compaq_Administrator\Desktop\TesisMarta\Bases de datos\Sintomáticos_Tesis_Marta_Reche.sav
	Conjunto de datos activo	Conjunto_de_datos2
	Filtro	<ninguno>
	Peso	<ninguno>
	Segmentar archivo	<ninguno>
	Núm. de filas del archivo de trabajo	41
Manipulación de los valores perdidos	Definición de los perdidos	Los valores perdidos definidos por el usuario para las variables dependientes serán tratados como perdidos.
	Casos utilizados	Los estadísticos se basan en los casos que no incluyan valores perdidos en ninguna variable dependiente o factor analizados.
Sintaxis		EXAMINE VARIABLES= Edad_Inic_Desen Num_Meses_Desen Num_RA_Desen Dosis_Final_Leche IgE_Total_Final IgE_Leche_Final IgE_ALA_Final IgE_BLG_Final IgE_BSA_Final IgE_Casein_Final IgE_Máx_Fin_Num BY Inducción_Tipo /PLOT BOXPLOT /COMPARE GROUP /STATISTICS DESCRIPTIVES /INTERVAL 95 /MISSING PAIRWISE /NOTOTAL.
Recursos	Tiempo de procesador	0:00:04.312
	Tiempo transcurrido	0:00:04.500

[Conjunto\_de\_datos2] C:\Documents and Settings\Compaq\_Administrator\Desktop\TesisMarta\Bases de datos\Sintomáticos\_Tesis\_Marta\_Reche.sav

### Resumen del procesamiento de los casos

		Casos					
		Válidos		Perdidos		Total	
		N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Edad_Inic_Desen	Complicado	24	100,0%	0	,0%	24	100,0%
	No complicado	17	100,0%	0	,0%	17	100,0%
Num_Meses_Desen	Complicado	24	100,0%	0	,0%	24	100,0%
	No complicado	17	100,0%	0	,0%	17	100,0%
Num_RA_Desen	Complicado	24	100,0%	0	,0%	24	100,0%
	No complicado	17	100,0%	0	,0%	17	100,0%
Dosis_Final_Leche	Complicado	24	100,0%	0	,0%	24	100,0%
	No complicado	17	100,0%	0	,0%	17	100,0%
IgE_Total_Final	Complicado	20	83,3%	4	16,7%	24	100,0%
	No complicado	10	58,8%	7	41,2%	17	100,0%
IgE_Leche_Final	Complicado	24	100,0%	0	,0%	24	100,0%
	No complicado	13	76,5%	4	23,5%	17	100,0%
IgE_ALA_Final	Complicado	23	95,8%	1	4,2%	24	100,0%
	No complicado	12	70,6%	5	29,4%	17	100,0%
IgE_BLG_Final	Complicado	23	95,8%	1	4,2%	24	100,0%
	No complicado	12	70,6%	5	29,4%	17	100,0%
IgE_BSA_Final	Complicado	21	87,5%	3	12,5%	24	100,0%
	No complicado	12	70,6%	5	29,4%	17	100,0%

IgE_Casein_Final	Complicado	24	100,0%	0	,0%	24	100,0%
	No complicado	13	76,5%	4	23,5%	17	100,0%
IgE_Máx_Fin_Num	Complicado	24	100,0%	0	,0%	24	100,0%
	No complicado	13	76,5%	4	23,5%	17	100,0%

#### Descriptivos

Dificultad en la inducción de tolerancia oral				Estadístico	Error típ.
Edad_Inic_Desen	Complicado	Media		3,925	,1889
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	3,534	
			Límite superior	4,316	
		Media recortada al 5%		3,815	
		Mediana		3,550	
		Varianza		,857	
		Desv. típ.		,9256	
		Mínimo		3,0	
		Máximo		7,0	
		Rango		4,0	
		Amplitud intercuartil		,5	
		Asimetría		2,174	,472
		Curtosis		5,173	,918
	No complicado	Media		3,994	,4402
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	3,061	
			Límite superior	4,927	
		Media recortada al 5%		3,716	
		Mediana		3,500	
		Varianza		3,294	
		Desv. típ.		1,8150	
		Mínimo		2,5	
		Máximo		10,5	
		Rango		8,0	
Num_Meses_Desen	Complicado	Amplitud intercuartil		1,3	
		Asimetría		3,175	,550
		Curtosis		11,477	1,063
	No complicado	Media		9,750	,7923
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	8,111	
			Límite superior	11,389	
		Media recortada al 5%		9,787	
		Mediana		11,000	
		Varianza		15,065	
		Desv. típ.		3,8814	
		Mínimo		2,0	

		Máximo		17,0	
		Rango		15,0	
		Amplitud intercuartil		5,0	
		Asimetría		-,358	,472
		Curtosis		-,458	,918
Num_RA_Desen	No complicado	Media		5,118	,6041
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	3,837	
			Límite superior	6,398	
		Media recortada al 5%		5,020	
		Mediana		5,000	
		Varianza		6,204	
		Desv. típ.		2,4908	
		Mínimo		2,0	
		Máximo		10,0	
		Rango		8,0	
		Amplitud intercuartil		4,3	
		Asimetría		,498	,550
		Curtosis		-,681	1,063
Num_RA_Desen	Complicado	Media		2,46	,584
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	1,25	
			Límite superior	3,67	
		Media recortada al 5%		2,11	
		Mediana		1,50	
		Varianza		8,172	
		Desv. típ.		2,859	
		Mínimo		0	
		Máximo		12	
		Rango		12	
		Amplitud intercuartil		4	
		Asimetría		1,881	,472
		Curtosis		4,324	,918
	No complicado	Media		,59	,173
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	,22	
			Límite superior	,95	
		Media recortada al 5%		,54	
		Mediana		,00	
		Varianza		,507	
		Desv. típ.		,712	
		Mínimo		0	
		Máximo		2	
		Rango		2	
		Amplitud intercuartil		1	

		Asimetría		,826	,550
		Curtosis		-,404	1,063
Dosis_Final_Leche	Complicado	Media		188,3917	15,03663
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	157,2860	
			Límite superior	219,4973	
		Media recortada al 5%		195,4148	
		Mediana		205,0000	
		Varianza		5426,409	
		Desv. típ.		73,66416	
		Mínimo		,20	
		Máximo		250,00	
		Rango		249,80	
		Amplitud intercuartil		87,50	
		Asimetría		-1,561	,472
		Curtosis		1,810	,918
	No complicado	Media		235,2941	5,69556
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	223,2201	
			Límite superior	247,3682	
		Media recortada al 5%		236,4379	
		Mediana		250,0000	
		Varianza		551,471	
		Desv. típ.		23,48341	
		Mínimo		200,00	
		Máximo		250,00	
		Rango		50,00	
		Amplitud intercuartil		50,00	
		Asimetría		-,994	,550
		Curtosis		-1,166	1,063
IgE_Total_Final	Complicado	Media		467,2350	104,90287
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	247,6708	
			Límite superior	686,7992	
		Media recortada al 5%		406,8167	
		Mediana		347,5000	
		Varianza		220092,231	
		Desv. típ.		469,13988	
		Mínimo		2,00	
		Máximo		2020,00	
		Rango		2018,00	
		Amplitud intercuartil		366,75	
		Asimetría		2,172	,512
		Curtosis		5,721	,992
	No complicado	Media		270,5800	147,72620
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	-63,5999	



		media al 95%	Límite superior	604,7599	
		Media recortada al 5%		212,8111	
		Mediana		87,3000	
		Varianza		218230,315	
		Desv. típ.		467,15128	
		Mínimo		24,00	
		Máximo		1557,00	
		Rango		1533,00	
		Amplitud intercuartil		254,75	
		Asimetría		2,811	,687
		Curtosis		8,281	1,334
IgE_Leche_Final	Complicado	Media		20,4775	4,81650
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	10,5138	
			Límite superior	30,4412	
		Media recortada al 5%		17,6439	
		Mediana		12,6500	
		Varianza		556,768	
		Desv. típ.		23,59592	
		Mínimo		,00	
		Máximo		95,40	
		Rango		95,40	
		Amplitud intercuartil		25,62	
		Asimetría		1,996	,472
		Curtosis		4,009	,918
	No complicado	Media		8,0792	2,95364
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	1,6438	
			Límite superior	14,5147	
		Media recortada al 5%		7,0658	
		Mediana		4,2700	
		Varianza		113,412	
		Desv. típ.		10,64951	
		Mínimo		,00	
		Máximo		34,40	
		Rango		34,40	
IgE_ALA_Final	Complicado	Amplitud intercuartil		11,86	
		Asimetría		1,633	,616
		Curtosis		2,159	1,191
		Media		9,2161	2,52712
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	3,9752	
			Límite superior	14,4570	
		Media recortada al 5%		7,8957	
		Mediana		3,8700	

			Varianza		146,886	
			Desv. típ.		12,11964	
			Mínimo		,00	
			Máximo		42,50	
			Rango		42,50	
			Amplitud intercuartil		11,16	
			Asimetría		1,894	,481
			Curtosis		2,904	,935
	No complicado		Media		3,5175	1,82282
			Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	-,4945	
				Límite superior	7,5295	
			Media recortada al 5%		2,9639	
			Mediana		,5600	
			Varianza		39,872	
			Desv. típ.		6,31444	
			Mínimo		,00	
			Máximo		17,00	
			Rango		17,00	
			Amplitud intercuartil		3,89	
			Asimetría		1,889	,637
			Curtosis		2,149	1,232
	IgE_BLG_Final	Complicado	Media		4,7722	1,17223
			Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	2,3411	
				Límite superior	7,2032	
			Media recortada al 5%		4,0850	
			Mediana		3,1200	
			Varianza		31,605	
			Desv. típ.		5,62183	
			Mínimo		,00	
			Máximo		22,50	
			Rango		22,50	
			Amplitud intercuartil		5,67	
			Asimetría		2,089	,481
			Curtosis		4,475	,935
		No complicado	Media		2,6292	1,06397
			Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	,2874	
				Límite superior	4,9709	
			Media recortada al 5%		2,2491	
			Mediana		1,2200	
			Varianza		13,584	
			Desv. típ.		3,68570	
			Mínimo		,00	

		Máximo		12,10	
		Rango		12,10	
		Amplitud intercuartil		4,60	
		Asimetría		1,854	,637
		Curtosis		3,297	1,232
IgE_BSA_Final	Complicado	Media		11,7390	5,46738
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	,3343	
			Límite superior	23,1438	
		Media recortada al 5%		7,5802	
		Mediana		1,1300	
		Varianza		627,736	
		Desv. típ.		25,05467	
		Mínimo		,00	
		Máximo		100,00	
		Rango		100,00	
		Amplitud intercuartil		8,96	
		Asimetría		2,896	,501
		Curtosis		8,327	,972
	No complicado	Media		7,0425	5,98183
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	-6,1234	
			Límite superior	20,2084	
		Media recortada al 5%		3,8194	
		Mediana		,0000	
		Varianza		429,388	
		Desv. típ.		20,72168	
		Mínimo		,00	
		Máximo		72,10	
		Rango		72,10	
		Amplitud intercuartil		,85	
		Asimetría		3,336	,637
		Curtosis		11,297	1,232
IgE_Casein_Final	Complicado	Media		13,6754	4,99021
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	3,3524	
			Límite superior	23,9985	
		Media recortada al 5%		9,8255	
		Mediana		6,2350	
		Varianza		597,654	
		Desv. típ.		24,44696	
		Mínimo		,00	
		Máximo		100,00	
		Rango		100,00	
		Amplitud intercuartil		9,75	

		Asimetría		2,969	,472
		Curtosis		8,424	,918
IgE_Máx_Fin_Num	No complicado	Media		3,9531	1,49250
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	,7012	
			Límite superior	7,2050	
		Media recortada al 5%		3,5479	
		Mediana		1,8700	
		Varianza		28,958	
		Desv. típ.		5,38129	
		Mínimo		,00	
		Máximo		15,20	
		Rango		15,20	
		Amplitud intercuartil		5,94	
		Asimetría		1,490	,616
		Curtosis		1,214	1,191
IgE_Máx_Fin_Num	Complicado	Media		24,5121	6,22162
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	11,6417	
			Límite superior	37,3825	
		Media recortada al 5%		21,6634	
		Mediana		12,6500	
		Varianza		929,005	
		Desv. típ.		30,47958	
		Mínimo		,00	
		Máximo		100,00	
		Rango		100,00	
		Amplitud intercuartil		26,45	
		Asimetría		1,684	,472
		Curtosis		1,741	,918
	No complicado	Media		11,1538	5,44236
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	-,7040	
			Límite superior	23,0117	
		Media recortada al 5%		8,3876	
		Mediana		4,3000	
		Varianza		385,051	
		Desv. típ.		19,62272	
		Mínimo		,00	
		Máximo		72,10	
		Rango		72,10	
		Amplitud intercuartil		11,79	
		Asimetría		2,888	,616
		Curtosis		8,996	1,191

```

NPAR TESTS      /M-W= Edad_Inic_Desen Num_Meses_Desen Num_RA_Desen Dosis_Final_Leche
IgE_Total_Final IgE_Leche_Final IgE_ALA_Final IgE_BLG_Final IgE_BSA_Final
IgE_Casein_Final      IgE_Máx_Fin_Num BY Inducción_Tipo(1,2)      /STATISTICS=DESCRIPTIVES
QUARTILES      /MISSING ANALYSIS.

```

## Pruebas no paramétricas

Notas		
Resultados creados		07-jun-2010 16:54:04
Comentarios		
Entrada	Datos	C:\Documents and Settings\Compaq_Administrator\Desktop\TesisMarta\Bases de datos\Sintomáticos_Tesis_Marta_Reche.sav
	Conjunto de datos activo	Conjunto_de_datos2
	Filtro	<ninguno>
	Peso	<ninguno>
	Segmentar archivo	<ninguno>
	Núm. de filas del archivo de trabajo	41
Manipulación de los valores perdidos	Definición de los perdidos	Los valores perdidos definidos por el usuario será tratados como perdidos.
	Casos utilizados	Los estadísticos para cada prueba se basan en todos los casos con datos válidos para las variables usadas en dicha prueba.
Sintaxis		<pre> NPAR TESTS /M-W= Edad_Inic_Desen Num_Meses_Desen Num_RA_Desen Dosis_Final_Leche IgE_Total_Final IgE_Leche_Final IgE_ALA_Final IgE_BLG_Final IgE_BSA_Final IgE_Casein_Final IgE_Máx_Fin_Num BY Inducción_Tipo(1,2) /STATISTICS=DESCRIPTIVES QUARTILES /MISSING ANALYSIS. </pre>
Recursos	Tiempo de procesador	0:00:00.016
	Tiempo transcurrido	0:00:00.015
	Número de casos permitidos <sup>a</sup>	46260

[Conjunto\_de\_datos2] C:\Documents and Settings\Compaq\_Administrator\Desktop\TesisMarta\Bases de datos\Sintomáticos\_Tesis\_Marta\_Reche.sav

Estadísticos descriptivos								
	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						25	50 (Mediana)	75
Edad_Inic_Desen	41	3,954	1,3459	2,5	10,5	3,350	3,500	4,000
Num_Meses_Desen	41	7,829	4,0599	2,0	17,0	5,000	7,000	11,000
Num_RA_Desen	41	1,68	2,402	0	12	,00	1,00	2,00
Dosis_Final_Leche	41	207,8390	62,35423	,20	250,00	200,0000	220,0000	250,0000
IgE_Total_Final	30	401,6833	469,90999	2,00	2020,00	89,1500	230,0000	524,0000
IgE_Leche_Final	37	16,1214	20,72492	,00	95,40	1,9950	9,2200	22,0500
IgE_ALA_Final	35	7,2623	10,74594	,00	42,50	,5000	2,5200	8,9000
IgE_BLG_Final	35	4,0374	5,09022	,00	22,50	,7900	2,3300	5,3800
IgE_BSA_Final	33	10,0312	23,34954	,00	100,00	,0000	,5000	7,8150
IgE_Casein_Final	37	10,2595	20,33784	,00	100,00	,6950	3,9500	10,0050
IgE_Máx_Fin_Num	37	19,8186	27,63473	,00	100,00	2,0350	9,2200	22,2500
Dificultad en la inducción de tolerancia oral	41	1,41	,499	1	2	1,00	1,00	2,00

## Prueba de Mann-Whitney

### Rangos

	Dificultad en la inducción de tolerancia oral	N	Rango promedio	Suma de rangos
Edad_Inic_Desen	Complicado	24	22,23	533,50
	No complicado	17	19,26	327,50
	Total	41		
Num_Meses_Desen	Complicado	24	26,71	641,00
	No complicado	17	12,94	220,00
	Total	41		
Num_RA_Desen	Complicado	24	24,96	599,00
	No complicado	17	15,41	262,00
	Total	41		
Dosis_Final_Leche	Complicado	24	17,38	417,00
	No complicado	17	26,12	444,00
	Total	41		
IgE_Total_Final	Complicado	20	17,85	357,00
	No complicado	10	10,80	108,00
	Total	30		
IgE_Leche_Final	Complicado	24	21,92	526,00
	No complicado	13	13,62	177,00
	Total	37		
IgE_ALA_Final	Complicado	23	20,91	481,00
	No complicado	12	12,42	149,00
	Total	35		
IgE_BLG_Final	Complicado	23	20,04	461,00
	No complicado	12	14,08	169,00
	Total	35		
IgE_BSA_Final	Complicado	21	18,95	398,00
	No complicado	12	13,58	163,00
	Total	33		
IgE_Casein_Final	Complicado	24	21,54	517,00
	No complicado	13	14,31	186,00
	Total	37		
IgE_Máx_Fin_Num	Complicado	24	21,77	522,50
	No complicado	13	13,88	180,50
	Total	37		

### Estadísticos de contraste<sup>a</sup>

	Edad_Inic_Desen	Num_Meses_Des en	Num_RA_Desen	Dosis_Final_Leche	IgE_Total_Final	IgE_Leche_Final	IgE_ALA_Final	IgE_BLG_Final	IgE_BSA_Final	IgE_Casein_Final	IgE_Máx_Fin_Num
U de Mann-Whitney	174,500	67,000	109,000	117,000	53,000	86,000	71,000	91,000	85,000	95,000	89,500
W de Wilcoxon	327,500	220,000	262,000	417,000	108,000	177,000	149,000	169,000	163,000	186,000	180,500
Z	-,792	-3,640	-2,617	-2,453	-2,068	-2,228	-2,334	-1,640	-1,612	-1,947	-2,116
Sig. asintót. (bilateral)	,428	,000	,009	,014	,039	,026	,020	,101	,107	,052	,034
Sig. exacta [2 <sup>a</sup> (Sig. unilateral)]					,039 <sup>a</sup>	,026 <sup>a</sup>	,019 <sup>a</sup>	,107 <sup>a</sup>	,131 <sup>a</sup>	,053 <sup>a</sup>	,033 <sup>a</sup>